

NAUČNI I STRUČNI ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA  
I DRUŠTVA LEKARA KOSOVA I METOHIJE SLD

THE SCIENTIFIC JOURNAL OF FACULTY OF MEDICINE AND DOCTORS SOCIETY OF KOSOVO AND METOHIA OF THE SMS



# PRAXIS MEDICA

VOLUME 48  
NUMBER 2  
YEAR 2019  
YUISSN  
0350-8773  
UDC 61



*Vezirov most, Nadežda Petrović, 1913. godine*



THE SCIENTIFIC JOURNAL OF FACULTY OF MEDICINE AND DOCTORS SOCIETY OF KOSOVO AND METOHIA OF THE SMS

# PRAXIS MEDICA

NAUČNI I STRUČNI ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA  
I DRUŠTVA LEKARA KOSOVA I METOHIJE SLD

**GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF**

Prof. dr Bojana Kisić

**ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA / DEPUTY EDITOR**

Prof. dr Suzana Matejić

**SEKRETAR / EDITORIAL SECRETARY**

Dr sci med Boban Biševac

**UREĐIVAČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD**

Prof. dr Dijana Mirić, prof. dr Milan Živković, prof. dr Simon Nikolić,  
prof. dr Snežana Marković-Jovanović, prof. dr Snežana Filipović-Danić,  
prof. dr Bratislav Lazić, prof. dr Slavica Pajović, prof. dr Jasmina Stevanović,  
prof. dr Ljiljana Popović, ass. dr Aleksandra Ilić, ass. dr Mirjana Kostić

**TEHNIČKA OBRADA / TECHNICAL EDITOR**

Aleksandar Jekić

**LEKTOR ZA ENGLESKI JEZIK / LECTOR FOR ENGLISH**

Ivana Stoiljković

**IZDAJU / EDITED BY**

Medicinski fakultet Priština,  
Društvo lekara Kosova i Metohije Srpskog lekarskog društva

**GODIŠNJA PRETPLATA / SUBSCRIPTION**

Za inostranstvo 50 €  
Za ustanove 5000 RSD  
Za fizička lica 2000 RSD

**ČASOPIS IZLAZI ČETIRI PUTA GODIŠNJE, TIRAŽ: 500  
ŽIRO RAČUN**

41900-603-1-2799 sa naznakom:  
Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, pretplata za časopis.

## ORIGINALNI RADOVI / ORIGINAL ARTICLES

- HISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE I VOLUMENSKA GUSTINA ELASTIČNIH VLAKANA U DERMU TOKOM STARENJA**  
Leštarević S., Mandić P., Mijović M., Dejanović M., Marjanović D., Matejić S., Filipović M. .... 1-8  
doi: 10.5937/pramed1902001L
- UTICAJ FAKOEMULZIFIKACIJE NA POJAVU OTOKA ROŽNJAČE KOD PACIJENATA SA GLAUKOMOM**  
Bogosavljević I., Marjanović I., Gašić M., Božić M., Marić V., Mirković J., Varga M., Šaranović M., Jeremić M..... 9-14  
doi: 10.5937/pramed1902009B
- KLINIČKE I MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE MALIGNOG MELANOMA**  
Mitrović J., Čorac A. .... 15-23  
doi: 10.5937/pramed1902015M
- ISPITIVANJE UTICAJA KARAKTERISTIKA TEGOBA, DUŽINE VREMENA PROTEKLOG OD INFARKTA MIOKARDA I KOMORBIDITETANA KVALITET ŽIVOTA OBOLELIH OD INFARKTA MIOKARDA**  
Kulić Lj., Vujić M..... 25-32  
doi: 10.5937/pramed1902025K

## STRUČNI RADOVI / PROFESSIONAL ARTICLES

- FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK POSTPORODAJNE DEPRESIJE U RANOM POSTPARTALNOM PERIODU**  
Stojanov J., Stojanov A., Stanković M..... 33-37  
doi: 10.5937/pramed1902033S

## PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORTS

- ŠVANOM VESTIBULARISA, TRETIRAN GAMMA NOŽEM, DIJAGNOSTIKOVAN NAKON TRANZITORNOG ISHEMIJSKOG ATAKA POSTERIORNOG CEREBRALNOG SLIVA**  
Filipović Danić S., Mitrović V., Biševac B., Milošević N., Dančetošević J..... 39-41  
doi: 10.5937/pramed1902039F
- KRANIOCEREBRALNA POVREDA KOMPLIKOVANA BENIGNOM CISTOM SREDNJE LOBANJSKE JAME**  
Mitrović V., Marić R., Marić S., Obrenović M., Saratlić V., Berisavac I..... 43-45  
doi: 10.5937/pramed1902043M
- RARE MALPOSITION OF CENTRAL VENOUS CATHETER**  
Videnovic N., Stojicevic B., Zdravkovic R., Mladenovic J. .... 47-50  
doi: 10.5937/pramed1902047V
- ULOGA IZABRANOG LEKARA U TRETMANU SIGNET RING CELL KARCINOMA ŽELUCA**  
Knežević B. S., Gajović Z. I., Đurović Lj. .... 51-54  
doi: 10.5937/pramed1902051K



# HISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE I VOLUMENSKA GUSTINA ELASTIČNIH VLAKANA U DERMU TOKOM STARENJA

## AUTORI

Leštarević Snežana<sup>1</sup>, Mandić Predrag<sup>2</sup>, Mijović Milica<sup>3</sup>, Dejanović Mirjana<sup>4</sup>, Marjanović Dragan<sup>5</sup>, Matejić Suzana<sup>6</sup>, Filipović Milan<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Institut za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup> Institut za anatomiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

<sup>3</sup> Institut za patološku anatomiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

<sup>4</sup> Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

<sup>5</sup> Stomatološka klinika, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

<sup>6</sup> Institut za sudsku medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

<sup>7</sup> Klinika za hirurgiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

## KORESPONDENT

Snežana Leštarević

Institut za histologiju i embriologiju  
Medicinski fakultet  
Univerziteta u Prištini  
Kosovska Mitrovica, Srbija  
snezana.lestarevic@med.pr.ac.rs

## SAŽETAK

**Uvod:** Elastična vlakna su jedan od konstituenata ekstracelularnog matriksa derma koji presudno utiče na histoarhitekturu dermalnog veziva. Tokom starenja kože dolazi do promena u organizaciji i gustini elastičnih vlakana.

**Cilj rada** je utvrđivanje sličnosti i razlika između foto- i hronostarenja kože kroz praćenje načina organizacije i kvantifikaciju elastičnih vlakana u dermu.

**Materijal** su činili uzorci fotoekspozirane i fotoneekspozirane kože 90 kadavera starosti između 0 i 82 godine, razvrstani u pet uzrasnih grupa: novorođenčad, rano životno doba, srednje životno doba, pozno životno doba i najstariji. Uzorci kože bojeni su metodom Aldehid fuchsin bojenja (Halmi modifikacija), kao i Alcian blue bojenjem, po metodi Spicera, a volumenska gustina (VG) elastičnih vlakana merena je u programu Image J.

**Rezultati:** U koži novorođenčadi i mladih (vrat i trbuh) elastična vlakna formiraju mrežu uređene strukture. U grupi poznog životnog doba i najstarijih, na fotoekspoziranoj koži, postoji tendencija ka fragmentaciji elastičnih vlakana i nagomilavanju elastotičnog materijala. VG elastične mreže u koži vrata srednjeg životnog doba ima vrednost  $3,66 \pm 0,28\%$  i veća je u odnosu na kožu trbuha. Vrednost VG elastične mreže kože vrata u poznom životnom dobu je  $5,61 \pm 0,22\%$  i viša je od VG elastičnih vlakana u koži trbuha. Koža najstarijih ima veće vrednosti VG elastičnih vlakana u vratu  $6,24 \pm 0,21\%$  u odnosu na trbuh -  $2,67 \pm 0,10\%$ . Evidentirano je i statistički značajno povećanje VG elastične mreže u koži vrata, kao i statistički značajno smanjenje VG elastične mreže u koži trbuha, tokom starenja (srednje životno doba - najstariji).

**Zaključak:** Korelacija organizacije i zastupljenosti elastičnih vlakana sa uzrastom razlikuje se na fotoekspoziranoj i fotoneekspoziranoj koži. Kvantitativna evaluacija volumenske gustine elastičnih vlakana može biti u korelaciji sa klinički iskazanim znacima fotostarenja, pre svega solarne elastoze.

**Ključne reči:** elastična vlakna, fotostarenje, koža

## ENGLISH

### HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS AND VOLUME DENSITY OF ELASTIC FIBERS IN THE DERMIS DURING AGING

Leštarević Snežana<sup>1</sup>, Mandić Predrag<sup>2</sup>, Mijović Milica<sup>3</sup>, Dejanović Mirjana<sup>4</sup>, Marjanović Dragan<sup>5</sup>, Matejić Suzana<sup>6</sup>, Filipović Milan<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Institute of Histology and Embryology, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>2</sup> Institute of Anatomy, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>3</sup> Institute of Pathology, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>4</sup> Institute of Physiology, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>5</sup> Dental Clinic, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>6</sup> Institute of Forensic Medicine, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>7</sup> Surgery Clinic, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

## SUMMARY

**Introduction:** Elastic fibers are constituents of the dermal extracellular matrix, determining the histoarchitecture of the dermal connective tissue. Organization and density of elastic fibers change as skin ages.

**The aim** of this paper was to determine the similarities and differences between the photo-aging and the physiological aging of skin by examining organization and quantifying the elastic fibers in the dermis during aging.

**The material** included samples of photoexposed and photoprotected skin, obtained from 90 cadavers aged 0-82 years. The samples were classified into five age groups: newborns, young age, middle age, mature age and the oldest age. Skin samples were stained using the Halmi modification of Aldehyd fuchsin staining method, as well as Alcian blue staining (the Spicer method). Volume density (VD) of the elastic fibers was measured using Image J program.

**Results:** In the skin of newborns and young age group (neck and abdomen) elastic fibers appeared to form a network structure. In the photoexposed skin of the mature age and the oldest group, elastic fibers showed tendency to fragment, while the elastic material exhibited tendency to accumulate. VD of elastic network in the skin of the neck in the middle, mature and the oldest age group was greater than VD of abdominal skin of the respective age groups ( $3.66 \pm 0.28\%$ ,  $5.61 \pm 0.22\%$ ,  $6.24 \pm 0.21\%$  respectively). Age-related statistically significant increase in VD of the elastic network in the skin of the neck, as well as a statistically significant reduction of elastic network VD in the abdominal skin, has been observed (middle age - oldest).

**Conclusion:** Correlation of the organization and quantity of elastic fibers with age exhibits different pattern in photoexposed compared to photoprotected skin. A quantitative evaluation of the volume density of elastic fibers correlates with clinically visible signs of photo-aging, primarily with solar elastosis.

**Key words:** elastic fibers, photo-aging, skin

## UVOD

Ekstracelularni matriks (ECM) u dermisu je kompleksan visokohidratirani gel u kome su udruženi elementi osnovne supstance - glikozaminoglikani, proteoglikani i glikoproteini sa kolagenim i elastičnim vlaknima, kao i ćelijama epitelnog i vezivnog tkiva [1]. Elastična vlakna su integralna komponenta ECM-a od koje zavisi elastičnost tkiva i organa. Tanja su od kolagenih vlakana i obično su isprepletana sa njima [2]. Predstavljaju relativno minornu strukturnu komponentu dermisa sa učešćem od svega 2-4% u fotozaštićenoj koži odraslih, ali neophodnu za njenu funkciju. Elastična vlakna se sastoje od mikrofibrila koji čine osnovu vlakna između kojih se deponuju molekuli elastina amorfno izgleda [3]. Elastin je protein, a mikrofibrili su niti dijametra 10 nm, izgrađene od glikoproteina fibrilina [2] koje u toku elastogeneze prve nastaju [4].

Elastična vlakna stvaraju finu mrežu kroz čitav dermis, izgrađenu od tri vrste vlakana-oksitalanskih, elauin-skih i elastičnih. Oksitalanska vlakna vezuju se jednim krajem za bazalnu laminu i perpendikularno prolaze kroz papilarni dermis da bi se drugim krajem vezala za horizontalno postavljena elauin-ska vlakna, dok se elauin-ska vlakna postepeno utapaju u zrela elastična vlakna koja se između snopova kolagenih vlakana pružaju kroz čitav retikularni sloj dermisa [5].

Elastin, komponenta matriksa elastičnih vlakana, nastaje od sekretovanog, rastvorljivog prekursora, molekula tropoelastina (molekulska masa 70kDa), koga proizvode fibroblasti u vezivnom tkivu i glatke mišićne ćelije u krvnim sudovima. Tropoelastin se polimerizuje i nastaje amorfni glikoprotein sličan gumi, elastin koji preovladava u zrelih vlaknima [6]. Veliki broj drugih molekula, uključujući vitronektin, faktor ubrzavanja degradacije i fibronektin, su takođe povezani sa elastičnim vlaknima u koži [7,8].

Metabolički obrt proteina vezivnog tkiva, a posebno elastina, relativno je spor u poređenju sa ostalim proteinima. „Turnover“ elastičnih vlakana u dermisu je u normalnim uslovima veoma spor, ali može biti ubrzan pod uticajem UV zračenja i inflamacije. Tkiva koja sadrže elastin u svom sastavu imaju i proteolizne enzime koji konstantno razgra-

đuju jedan deo elastina, a koji kasnije biva zamenjen novosintetisanim molekulima. U klasične elastaze spadaju serin proteaze. Ostali enzimi spadaju u metaloproteinaze, zahtevajući kalcijum za svoju aktivnost [7].

Hronična ekspozicija Suncu uzrokuje promene u dermu koje se najkarakterističnije evidentiraju na konstituentima ECM-a, u vidu narušavanja integriteta genoma, nastanku fotostarenja i karcinogenezi kože [1,9]. Preterano izlaganje zračenju dovodi do gubitka vitalnosti ćelija, oštećenja ćelijske membrane i akumulacije elastičnog materijala koji zamenjuje normalan kolagen, rezultirajući modifikovanom arhitektonskom strukturom kože oštećene Suncem, poznatom kao solarna elastoza [10]. Glavni patohistološki supstrat fotostarenja predstavlja akumulacija elastičnog materijala, koja nastaje usled poremećaja sinteze i/ili razgradnje elastičnih vlakana [11]. Razgradnja elastina može biti povezana sa različitim patološkim stanjima, a dermalna elastoza predstavlja primarno obeležje fotooštećene kože [12].

Degradacija makromolekula ECM-a i pojava solarne elastoze povećavaju rizik od razvoja karcinoma [1].

## CILJ RADA

Morfometrijska evaluacija kvalitativnih i kvantitativnih alteracija elastične mreže u dermu fotoekspozirane i fotonekspozirane kože, tokom starenja.

## MATERIJAL I METODE

Istraživanje je obavljeno na Institutu za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta u Prištini/Kosovskoj Mitrovici, Institutu za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta u Nišu, Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Prištini/Kosovskoj Mitrovici, Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Nišu i Institutu za sudsku medicinu u Nišu u periodu od 2011. do 2015. godine.

Materijal su činili uzorci kože 90 kadavera starosti između 0 i 82 godine. Cilindričnom (punch) tehnikom, sa kože



kadavera uzimani su blokovi tkiva, prečnika 4,0 mm i to sa prednje strane vrata (na mestu gde počinje rutinski ili klasični prednji rez kod autopsije), kao i sa prednje strane trbuha (mesto gde se prednji rez završava). Od svakog kadavera uzimana su po dva tkivna isečaka, uvek na isti način, uz gotovo neprimetno remećenje integriteta kože, u skladu sa saglasnošću dobijenom od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta u Kosovskoj Mitrovici. Nakon ekscizije tkivni uzorci su stavljeni u 10% pufervisani formalin. Bočice sa formalinom i uzorcima obeležavane su rednim brojevima koji odgovaraju rednim brojevima kadavera, kao i oznakama V ili T, u zavisnosti da li je uzorak koža vrata ili trbuha.

Uzorci kože razvrstani su u pet uzrasnih grupa:

- Kontrolnu grupu (0 grupa) činili su isečci kože fetusa i donešene novorođenčadi, kod kojih ne postoji razlika u histološkoj građi između fotoekspoziranih i fotoneekspoziranih regija. Kontrolnu grupu činilo je 10 biopsija.
- Uzorci kože osoba uzrasta od 1. do 20. godine života (1. grupa) činili su grupu ranog životnog doba. Ova grupa obuhvatila je 20 biopsija.
- Uzorci kože osoba uzrasta od 21. do 40. godine života (grupa srednjeg životnog doba-2. grupa). Ova grupa obuhvatila je 20 biopsija kože.
- Uzorci kože osoba uzrasta od 41. do 60. godine života (grupa poznog životnog doba-3. grupa). Istraživanjem je obuhvaćeno 20 uzoraka.
- Grupu najstarijih činili su uzorci kože osoba starijih od 60 godina (4. grupa). Ukupno je analizirano 20 uzoraka.

Nakon fiksacije tkivni isečci su dehidratirani u rastućim koncentracijama alkohola, prosvetljeni u ksilolu i kalupljeni u parafinu. Od parafinskih blokova pravljani su serijski preseki debljine 5  $\mu$ m na klizećem Reichertovom mikrotomu. Za opšti uvid u histološku strukturu kože korišćeni su isečci bojeni rutinskom histološkom tehnikom hematoksilin-eozinom [13]. Detekcija elastičnih vlakana je vršena metodom bojenja po *Spiceru* i modifikovanim *Aldehyd fuchsina* bojenjem (*Halmi* modifikacija *Gomori* metode) [14].

Preparati su analizirani na mikroskopu marke Krüss, nemačke proizvodnje, a slikani su okularnom kamerom marke OPLENIC *Pro-MicroScan high resolution* USB 2.0 na uvećanjima 40X, 100X i 400X, sa dodatnim uvećanjem kamere od 4X.

Komputerska analiza fotografija (određivanje volumenske gustine elastičnih vlakana) rađena je korišćenjem softverskih programa *Image tool 3.0* i *Image J* za analizu digitalnih slika, dostupnih na internet adresi: <http://rsb.info.nih.gov/ij>.

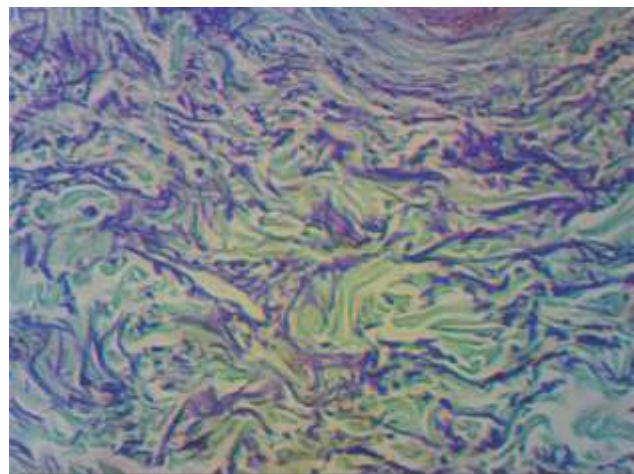
Statistička analiza sprovedena je pomoću računara uz pomoć programa *MedCalc version 13.1.2.0*. Kontinualni (merljivi) parametri predstavljeni su kao: srednja vrednost ( $X$ ) i standardna devijacija ( $SD$ ). Testiranje statističke značajnosti razlike srednjih vrednosti između grupa kod kontinualnih ispitivanih parametara vršeno je primenom Studentovog  $t$ -testa za nezavisne uzorke.

Kao mera statistički značajne razlike prihvaćeni su standardni nivoi značajnosti testova označeni sa:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  i  $p < 0,001$ .

## REZULTATI

Elastična vlakna čine posebnu vrstu fibrilarnih proteina sa specifičnom strukturom koja je određena prisustvom dominantne amorfnе komponente (elastina) i fibrilina 1 i 2, glikoproteina koji predstavljaju glavnu komponentu mikro-fibrila. U našem istraživanju, za identifikaciju elastičnih vlakana koristili smo histohemijsku metodu modifikovanog *Aldehyd fuchsin* bojenja tzv. *Halmi* modifikaciju metode *Gomori* (Af-H-LG), u kojoj se koristi aldehyd fuksin sa lajt grinom (light green) ili narandžastom G (orange G) kao kontrabojenjem. Ovim bojenjem kolagen i bazalna membrana se boje zeleno, a mastociti, elastična vlakna, kao i peharaste ćelije (sluz), ljubičasto. Korišćenjem polivalentne bazne boje, alcijan plavo (alcian blue), po metodi *Spicera*, kojom smo detektovali mastocite, dobro se boje i elastična vlakna, pa smo i ovako obojene uzorke koristili za histološku analizu.

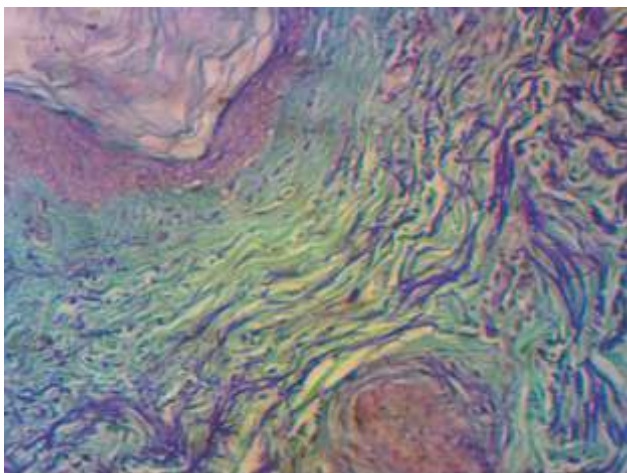
Pri analizi tkivnih uzoraka praćen je način organizacije elastičnih vlakana, njihova gustina, dužina, debljina, vijugavost, odnosno upoređivana je struktura, organizacija i gustina elastičnih vlakana između grupa. U koži novorođenčadi i mladih, uočeno je da elastična vlakna formiraju finu mrežu, uređene strukture. Elastična vlakna u papilarnom dermisu su tanka, orijentisana u nekoliko pravaca, dobre i ujednačene prijemčivosti za boju. Dominiraju vlakna koja su paralelna površini kože. U retikularnom dermisu, elastična vlakna su nešto deblja i duža, talasasta i raspoređena paralelno sa površinom kože (slika 1).



Slika 1. Debeli elastična vlakna smeštena su u donjem delu dermisa i aranžirana su slično snopovima kolagenih vlaknana, paralelno sa površinom kože. Muškarac, 17g, koža vrata. *Spicer* 100X, kamera 4x.

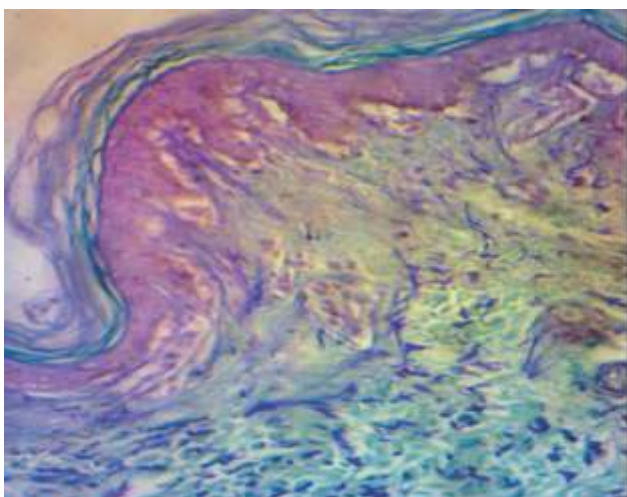
Koža srednjeg životnog doba ima sličan raspored elastičnih vlakana kao i koža mladih. U papilarnom dermisu se vidi fina mreža izgrađena od tankih vlakana, orijentisanih u nekoliko pravaca, dobre i ujednačene prijemčivosti za boju. U retikularnom dermisu, elastična vlakna su deblja, duža i talasasta, raspoređena paralelno sa površinom kože (slika 2). Diskretne promene registrovali smo na 3 uzorka kože vrata u vidu fokalnih nakupina, promenjenih elastičnih vlakana u retikularnom dermu.

U grupi poznog životnog doba i grupi najstarijih, na fotoekspoziranoj koži, postoji tendencija ka fragmentaciji elastičnih vlakana, kako na nivou papilarnog, tako i na nivou retikularnog dermisa. Kod osoba poznog životnog doba, papilarni dermis gubi finu mrežu elastičnih vlakana, koja se postepeno proređuje. Pojavljuju se fragmentovana vlakna, smanjenog afiniteta za boje, čak i kvantitativno manjeg obima (slika 3).



*Slika 2. Blago talasasta elastična vlakna se u gornjim slojevima dermisa pružaju u raznim smerovima. Muškarac, 38g, koža trbuha. Spicer, 40x, kamera 4x.*

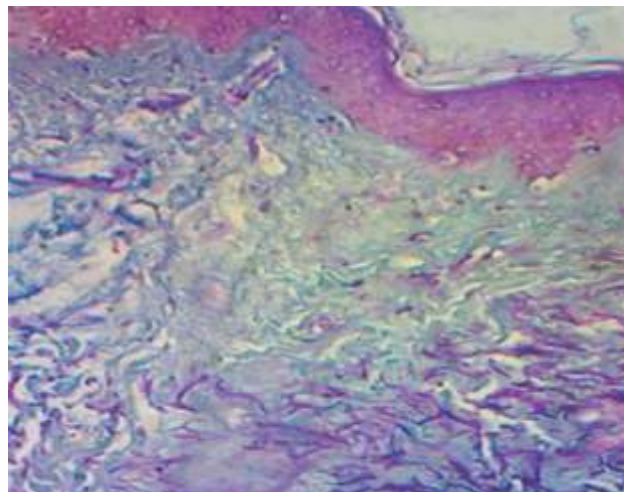
U grupi poznog životnog doba i grupi najstarijih, na fotoekspoziranoj koži, postoji tendencija ka fragmentaciji elastičnih vlakana, kako na nivou papilarnog, tako i na nivou retikularnog dermisa. Kod osoba poznog životnog doba, papilarni dermis gubi finu mrežu elastičnih vlakana, koja se postepeno proređuje. Pojavljuju se fragmentovana vlakna, smanjenog afiniteta za boje, čak i kvantitativno manjeg obima (slika 3).



*Slika 3. Gruba, fragmentisana, mestimično zrnasto-brojčaničasta vlakna u retikularnom dermu. Muškarac, 67g, koža vrata. Spicer 40x, kamera 4x.*

Promene se javljaju u retikularnom dermisu gde elastična vlakna imaju tendenciju ka postepenom zgušnjavanju, a istovremeno se evidentira i proces elastolize. Elastoliza je na početku diskretna, ali sa starenjem progredira, tako da je vidljiva u gotovo svim uzorcima najstarijih. Fragmentacija elastičnih vlakana je izraženija u grupi najstarijih

mada se na nekim uzorcima vide i relativno izdužena vlakna. Istovremeno, postoji i izraženije zadebljanje elastičnih vlakana i to obe grupe: i fragmentovanih i onih koji zadržavaju određenu fibrilarnu strukturu. Fragmentacija izgleda zahvata gotovo sva vlakna, tako da u grupi starih uzorci kože sadrže fragmentovana vlakna sa sniženim afinitetom za boje. Ovo može značiti da ova vlakna pored fragmentacije trpe i neke strukturne modifikacije i gube svoju klasičnu strukturu (slika 4).



*Slika 4. Potpuno lizirana vlakna u najvećem delu derma. Muškarac, 81g, koža vrata. Aldehid fuchsin, 40x, kamera 4x.*

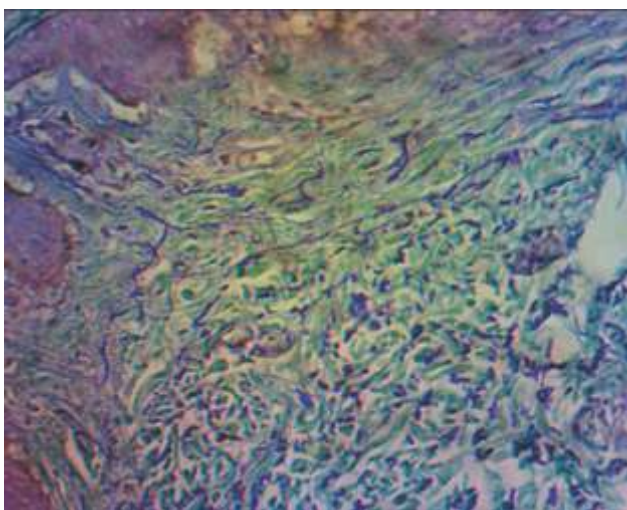
Pri fotostarenju javljaju se akumulacije izmenjenih elastičnih vlakana koje zauzimaju različite delove derma, a najčešće je to na granici papilarnog i retikularnog derma. Na preparatima kože sa regije vrata, osoba srednjeg životnog doba, znake početne solarne elastoze uočili smo kod 3 uzorka. U grupi poznog životnog doba, različite forme solarne elastoze imalo je 12 uzoraka, a u grupi najstarijih, kod 14 uzoraka istraživane kože uočili smo neke elemente umerene i izražene elastoze (slika 5).



*Slika 5. Akumulacije izmenjenih elastičnih vlakana u retikularnom dermu. Solarna elastozo. Muškarac, 81g, koža vrata. Af-H-LG 40x, kamera 4x.*

U fotoneekspoziranoj koži grupe poznog i najstarijeg životnog doba, promene su daleko suptilnije, nego na fotoekspoziranoj koži. Zapaža se opšta redukcija i

fragmentacija elastičnih vlakana u papilarnom i retikularnom dermu. Nema nakupina debelih, isprepletanih vlakana koje predstavljaju elastozni materijal (slika 6).



Slika 6. Redukcija elastičnih vlakana. Fragmentacija vlakana u retikularnom dermisu. Žena, 69g, koža trbuha. Af-H-LG, 40x, kamera 4x.

Stereološkim istraživanjem i statističkom obradom podataka nađeno je da razlike u VG elastične mreže između kože vrata i trbuha novorođenčadi i grupe ranog životnog doba nisu statistički signifikantne. VG elastične mreže, u koži vrata grupe srednjeg životnog doba, ima vrednost  $3,66 \pm 0,28\%$  i značajno je veća u odnosu na kožu trbuha ( $p < 0,001$ ). Vrednost VG elastične mreže kože vrata u poznom životnom dobu je  $5,61 \pm 0,22\%$  i značajno je viša od VG elastičnih vlakana u koži trbuha  $3,01 \pm 0,18\%$  ( $p < 0,001$ ). Koža najstarijih ima značajno veće vrednosti VG elastičnih vlakana u vratu  $6,24 \pm 0,21\%$  u odnosu na kožu trbuha  $2,67 \pm 0,10\%$  ( $p < 0,001$ ). Takođe je evidentirano statistički značajno povećanje VG elastične mreže u koži vrata, tokom starenja, kao i statistički značajno smanjenje VG elastične mreže u koži trbuha, tokom starenja (odnos srednje životno doba-najstariji) ( $p < 0,001$ ) (Tabela 1).

Tabela 1. VG elastičnih vlakana u koži vrata i trbuha u odnosu na životno doba

Grupa	N (br.biopsija)	Koža vrata (%)		Koža trbuha (%)		
		$\bar{X}$	SD	vrat vs trbuh	$\bar{X}$	SD
0 grupa (fet / d.nov)	10	2.11	0.18		1.97	0.11
1. grupa (od 1. do 20. god) (rano životno doba)	20	3.07 a**	0.21		2.98 a**	0.16
2. grupa (od 21. do 40. god) (srednje životno doba)	20	3.66 b***	0.28	***	3.27 b*	0.24
3. grupa (od 41. do 60. god) (pozno životno doba)	20	5.61 c***	0.22	***	3.01 c*	0.18
4. grupa (preko 60 godina) (najstarije životno doba)	20	6.24 d**	0.21	***	2.67 d***	0.10

\* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$   
a - vs novorođenčad, b - vs rano.ž.d, c - vs srednje ž.d, d vs pozno ž.d.

## DISKUSIJA

Uzrasno starenje povezano je sa gubitkom elastičnih vlakana bilo usled proteolitičke degradacije ili snižene sinteze elastina. Suprotno, pri fotostarenju u srednjem delu derma se nakupljaju masivni depoziti elastina koji su izgubili svoje funkcionalne karakteristike. Solarna elastoza je

specifična promena u dermu karakteristična za fotostarenje kože koja se javlja nakon hronične ekspozicije UV zračenju [15]. U standardnim preseccima kože sa kliničkim znacima hroničnog solarnog oštećenja, bojenim na (HE), elastozni materijal se boji bazofilnije, ne pokazuje uobičajenu fibrilarnu građu, podseća na „iseckane špagete“ ili je u vidu homogene, gotovo hrskavičave mase [16]. Patogeneza solarne elastoze je složena i nije u potpunosti razjašnjena. Brojne dosadašnje studije (na životinjskim modelima, ćelijskim kulturama, biopsijama ljudske kože itd.) pokazale su da se elastični material u velikoj meri sastoji od abnormalnog tkiva koje ima nekoliko osobina normalnog elastičnog tkiva (npr. karakteristike bojenja i odgovor na različite enzime). Ostaje da se utvrdi da li je elastični materijal proizvod sinteze abnormalnih fibroblasta ili je u pitanju isključivo degeneracija elastičnih i kolagenih vlakana. Na ovo pitanje nauka još uvek nije dala pravi odgovor, uprkos brojnim istraživanjima koja su vršena tokom više od 100 godina [17]. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da u koži novorođenčadi i mladih, na vratu i trbuhu, elastična vlakna formiraju finu mrežu, uređene strukture, koja ostaje sve do 40 godina starosti. Međutim, diskretne promene registrovali smo na 3 uzorka kože vrata, srednjeg životnog doba, u vidu fokalnih nakupina promenjenih elastičnih vlakana u retikularnom dermu. U grupi poznog životnog doba i grupi najstarijih, na fotoekspoziranoj koži, uočavaju se vidljiviji znaci elastoze, koji postaju sve izraženije sa starenjem. Papilarni dermis gubi finu mrežu elastičnih vlakana koja se postepeno proređuje, a pojavljuju se fragmentovana vlakna, smanjenog afiniteta za boje, kvantitativno manjeg obima. Promene se javljaju i u retikularnom dermisu gde elastična vlakna imaju tendenciju ka postepenom zgušnjavanju. Fragmentacija elastičnih vlakana postaje sve izraženija tokom starenja, a istovremeno postoji i obimnije zadebljanje elastičnih vlakana i to obe grupe: i fragmentovanih i onih koji zadržavaju određenu fibrilarnu strukturu. Zapaža se akumulacija dezorganizovanog elastičnog materijala u retikularnom dermu.

Zapažanje slično našem iznose i drugi autori koji ističu da u fotoekspoziranoj koži dolazi do kvantitativnih i kvalitativnih promena elastičnih vlakana tokom starenja i da je postepena akumulacija elastina praćena postepenom redukcijom kolagenih vlakana. Zaključuju da područja u kojima je odsutan obojeni kolagen u dermisu izrazito koreliraju sa mestima gde dominira elastični materijal [18]. Slična zapažanja izneli su ranije Bernstein i sar. [19] ukazujući da je normalna aktivnost dermalnih fibroblasta da sintetišu elastin, uzrok povećanja elastičnog tkiva, ali ne i razlog za njegovu aberantnu morfologiju. Poput kolagena i elastin podleže neprestanom procesu remodelovanja. Ovaj proces je znatno sporiji, a ključni enzim u degradaciji elastina je elastaza [20]. Mehanizmi koji dovode do promena na elastičnim vlaknima još uvek nisu dovoljno proučeni, ali se zna da pored elastaze u njihovoj degradaciji mogu učestvovati i matriksne metaloproteinaze MMP-2 i MMP-12 [21, 22].

U našoj studiji zapazili smo da se pri fotostarenju javljaju akumulacije izmenjenih elastičnih vlakana koji uzimaju različite delove derma, a najčešće je to na granici papilarnog i retikularnog derma. U preparatima kože sa regije vrata osoba poznog i najstarijeg životnog doba, veliki broj istraživanih uzoraka pokazivao je neke elemente umerene ili izražene solarne elastoze. Merenjem VG elastičnih vlakana utvrdili smo da u fotoekspoziranoj koži osoba srednjeg, poznog i najstarijeg životnog doba postoji statistički signifikantno veća količina elastičnih vlakana, u odnosu na fotonekspoziranu kožu ovih grupa. I drugi autori navode

da se pri fotostarenju javljaju akumulacije izmenjenih elastičnih vlakana koje zauzimaju različite delove derma i koje ustvari reprezentuju solarnu elastožu. Ove akumulacije su obično na granici papilarnog i retikularnog derma, a kod uzrasnog starenja ih nema [23].

Pri tumačenju vrednosti VG elastičnih vlakana treba uzeti u obzir i činjenicu da su u elastozi vlakna izmenjena, što u značajnoj meri može umanjiti ili uvećati vrednost VG elastičnih vlakana, u zavisnosti od toga da li se pogoci na testnom sistemu na elastožno izmenjenu homogenu masu računaju ili ne. Mi smo u našem istraživanju te pogotke računali. Zapravo, može se pretpostaviti da apsolutna količina elastičnih vlakana može biti manja ili veća od njihove zapreminske gustine, u zavisnosti da li se elastože prihvata ili ne kao izmenjena elastična mreža.

Akumulacija abnormalnih elastičnih vlakana na fotoneksponiranoj koži bila je dokumentovana u brojnim istraživanjima, uključujući Seite i sar. [24] koji su ustanovili da nakon zadebljanja oštećenih delova elastične mreže vlakana i direktne interakcije lizozima sa elastazom, lizozim prevenirana degradaciju elastina, dovodeći do njegovog većeg nakupljanja i pojave elastoze. Primarna reakcija elastičnih vlakana na dejstvo UV zračenja je njihova hiperplazija. U fotoostareloj koži koja je više puta, ponovljeno izlagana zračenju dolazi do nastanka degenerativnih promena na elastičnim vlaknima, sa posledičnim smanjenjem njihove elastičnosti i rezistencije [25, 26] kao i formiranje tzv. elastožnog materijala [27]. Tada je u dermu prisutna masa degradiranih elastičnih vlakana u vidu amorfnog materijala koji se sastoji od neorganizovanog tropoelastina i fibrilina [28] uz četverostruko povećanje sadržaja dezmozina [29]. U solarno oštećenoj koži, poremećen integritet elastične mreže u dermu može nastati usled povećane sinteze elastičnih vlakana, što potvrđuju povećani nivoi informacione RNK (iRNK) za elastin i informacione RNK za fibrilin [30]. Takođe je pokazano da fibroblasti izolovani iz aktinčno oštećene kože prepisuju četiri puta više iRNK za elastin, u poređenju sa fibroblastima iz kože neizlagane Suncu. Uzrok je povećanje aktivnosti promotera gena za elastin [31]. Bernstein i sar. [32] su na modelu transgenih miševa, ispitivali uticaj UVA i UVB zraka na aktivnost humanog promotera gena za elastin. Zaključeno je da pojedinačne doze UVB i nešto manje UVA zraka povećavaju aktivnost promotera gena za elastin koja traje 72, odnosno 48 časova. Ponavljana izlaganja izazivaju kumulativni učinak. Dakle, višestruka izlaganja UV zračenju mogu da indukuju solarnu elastožu pri čemu ispoljavaju aditivan efekat. S obzirom na to da su UVB zraci delotvorni i u *in vitro* uslovima, izvesno je da je njihov uticaj na dermalne fibroblaste neposredan, za razliku od UVA zraka koji indukuju povećanje aktivnosti promotera elastinskog gena posredno, verovatno aktivacijom keratinocita, mastocita ili inflamacijskih ćelija. U prilog ovom zaključku govore nalazi Lavkera i sar. [25] da relativno male količine UVA zraka, za razliku od slične količine UVB zraka, prilikom ponavljane primene, izazivaju zapaljenske reakcije u koži. Savić i sar. najveći stepen patohistoloških promena registruju u grupi životinja (ženke BALBcAnNCR soja miševa), koje su izlagane UVA zračenju, bez fotoprotekcije. Navode da vidljive promene (zadebljala i grupisana elastična vlakna u gornjoj i središnjoj trećini dermisa) idu u prilog početnog stadijuma solarne elastoze [33].

U brojnim istraživanjima, pokazano je da dermis fotoostarele kože sadrži veću količinu kiselih mukopolisaharida, smanjen nivo hidrokspirolina i prolina, povišenje matri-

ksnih metaloproteinaza, želatinaza, inhibitora proteaza i neutrofilnih elastaza; promene iRNK elastina, iRNK tropoelastina i iRNK fibrilina, a svi ti faktori mogu biti znak abnormalnog funkcionisanja fibroblasta. Sve ovo može voditi ka zaključku da elastični materijal proizvode fibroblasti koji su nepopravljivo povređeni dugogodišnjim delovanjem UV radijacije i da se može govoriti o sintezi aberantnih fibroblasta, a ne o degeneraciji elastičnih i kolagenih vlakana [17]. Rezultati našeg istraživanja sugerisu da je potrebno dalje ispitivanje i razjašnjenje fenomena degradacije i degeneracije elastičnih vlakana, kao i nastavak traganja za uzrokom koji dovodi do nagomilavanja elastičnog materijala u fotoostareloj koži.

Analizirajući uzorke fotoneksponirane kože grupe poznog i najstarijeg životnog doba zapazili smo, najpre diskretnu, fragmentaciju elastičnih vlakana u papilarnom dermu, koja progredira sa starenjem, dok su u retikularnom dermu vlakna normalne debljine, izukrštana u svim pravcima sa blago sniženim afinitetom za boje. Nismo uočili nakupine debelih, isprepletanih vlakana koje predstavljaju elastožni materijal. I drugi istraživači saopštavaju da sa starenjem u papilarnom dermisu dolazi do promena i iščezavanje elastičnih vlakana, koja su osetljivija na proces fibrilarnog lize u poređenju sa kolagenim vlaknima [34], s tim što se u retikularnom sloju povećava broj i širina vlakana, pa oni postaju grubi i fragmentovani. Progresivna degeneracija elastičnih vlakana javlja se pre svega kod hronološkog starenja kože [35]. Ovi rezultati su u skladu i sa studijom Uitto [36] koji je pokazao da tokom prirodnog starenja kože postoji jasna degeneracija mreže elastičnih vlakana. Slično zapažanje iznose Bonta i sar. [34], koji su u svojoj histološkoj studiji uzrasnih promena strukture elastičnih vlakana kože registrovali značajnije strukturne promene kod osoba starijih od 50 godina, a to je naša grupa poznog životnog doba u kojoj su takođe evidentirane značajne promene.

Rezultate slične našim nedavno su publikovali autori koji su bojili i analizirali kožu leđa, kao fotoneksponiranu regiju, dve starosne grupe. Bojenjem na Orcein identifikovane su promene elastičnih vlakana tokom starenja. Tanke, kratke i fragmentovane snopove imalo je 63.6% starih. Umereno zadebljala vlakna su uočena kod 18.2% starih, a bogata elastična vlakna u papilarnom i retikularnom dermisu nađena su u 18.2% starih ispitanika. Na drugoj strani kod mlade grupe se vidi bogata mreža elastičnih vlakna u 87.7%, a umereno zadebljala vlakna u 13.3%. Tanki, kratki, nejasni i fragmentovani snopovi elastičnih vlakana nisu pronađeni ni kod jednog od mladih ispitanika [37]. Nešto ranije, slično zapažanje izneli su autori druge studije, naglasivši da u fotoneksponiranoj koži poprečni sloj elastičnih vlakana sa godinama postaje tanji, uz značajno smanjenje količine elastina [18].

Nisu svi autori saglasni sa stavom da tokom hronostarenja dolazi do progresivnog gubitka i degeneracije elastičnih vlakana. Odsustvo korelacije se može pripisati većem broju faktora: hormonalnom, genetskom, nutrijcijskom, itd. koji takođe mogu uticati na brzinu starenja kože pojedinačno [38].

## ZAKLJUČAK

U našem istraživanju ustanovili smo da se korelacija organizacije i zastupljenosti elastičnih vlakana sa uzrastom razlikuje se na fotoneksponiranoj i fotoneksponiranoj koži. Na osnovu opšte organizacije, orijentacije i debljine

elastične mreže u dermu može se zaključiti da se na fotoekspoziranoj koži osoba starije životne dobi javljaju akumulacije elastotičnog materijala praćene degeneracijom okolne kolagene mreže, dok je na fotoneekspoziranoj koži tokom starenja elastična mreža redukovana sa kratkim, tankim, neorganizovanim i često fragmentisanim vlaknima koja su manje prijemčiva za boje. Najvažnija karakteristika fotostarenja je solarna elastoza, koja počinje na spoju papilarnog i retikularnog derma i koja se histološki karakteriše nakupinama upletenih i degenerisanih elastičnih vlakana koja progrediraju u amorfnu masu. Kvantitativna

evaluacija volumenske gustine elastičnih vlakana može biti u korelaciji sa klinički iskazanim znacima fotostarenja, pre svega solarne elastoze.

Na fotoekspoziranoj koži količina elastičnih vlakana, izmenjena i u formi elastotičnog materijala, se progresivno povećava sa starenjem od pete dekade, a na fotoneekspoziranoj koži količina elastičnih vlakana, nakon treće dekade, progresivno opada sa starenjem.

**NAPOMENA:** Sprovedeno istraživanje predstavlja jedan segment doktorske disertacije prvog autora.

## LITERATURA

1. DeClerck, YA, Mercurio AM, Stack MS, Chapman HA. et al. Proteases, extracellular matrix, and cancer: a workshop of the path B study section. *Am. J. Pathol.* 2004; 164(4):1131-9.
2. Anđelković Z, Somer Lj, Avramović V, Milosavljević Z, Tanasković i et al. *Histologija*, Impressum, Niš, 2009.
3. Midwood KS, Schwarzbauer JE. Elastic fibers: building bridges between cells and their matrix. *Curr Biol.* 2002; 12(8): R279-R281.
4. Kielty CM, Shuttleworth CA. Microfibrillar elements of the dermal matrix. *Microsc Res Tech.* 1997; 38(4): 413-27.
5. Bumbaširević V. Građa i razvoj kože. In: Karadaglić Đ, ed. *Dermatologija*, Vojnoizdavački zavod, Beograd, 2000; 65-86.
6. Plopper G. The extracellular matrix and cell adhesion, in *Cells* (eds Lewin B, Cassimeris L, Lingappa V, Plopper G). Sudbury, MA: Jones and Bartlett, 2007.
7. Egles C, Huet HA, et al. Integrin-blocking antibodies delay keratinocyte reepithelialization in a human three-dimensional wound healing model. *PLoS One* 2010; 5(5): e10528.
8. McGrath JA, Uitto J. Anatomy and organization of human skin. V: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (Eds.), *Rook's textbook of dermatology*, Eighth Edition, Blackwell Publishing, Inc., Malden, Massachusetts, USA, Chapter 3, 2010.
9. Wondrak, GT, Roberts MJ, Cervantes-Laurean D, et al. Proteins of the extracellular matrix are sensitizers of photo-oxidative stress in human skin cells. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 121(3):578-86.
10. Philips N, Keller T, Hendrix C, Hamilton S, et al. Regulation of the extracellular matrix remodeling by lutein in dermal fibroblasts, melanoma cells, and ultraviolet radiation exposed fibroblasts. *Arch. Dermatol. Res.* 2007; 299(8):373-9.
11. Knott A, Reuschlein K, Lucius R, Stab F, Wenck H, Gallinat S. Deregulation of versican and elastin binding protein in solar elastosis. *Biogerontology.* 2009; 10 (2):181-90.
12. Muto J, Kuroda K, et al.. Accumulation of elafin in actinic elastosis of sundamaged skin: elafin binds to elastin and prevents elastolytic degradation. *J Invest Dermatol.* 2007; 127 (6): 1358-66.
13. Tasić V. Osnovne histoheimske metode u patohistologiji. Lela, Beograd, 1994.
14. McManus JF and Mowry RW. *Staining methods histological and histochemical.* Paul Hoeber Inc. New York, 1960.
15. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, Voorhees JJ. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 1462-70.
16. Martin Dunitz; Gilchrist BA. A review of skin aging and its medical therapy. *Br J Dermatol.* 1996; 135(6):867-75.
17. Sellheyer K. Pathogenesis of solar elastosis: synthesis or degradation? *J Cutan Pathol* 2003; 30:123-127.
18. El-Domyati S, Attia F, Saleh D, Brown DE, Birk F, Gasparro H, Ahmad J, Uitto. Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Experimental Dermatology.* 2002; 11(5): 398-405.
19. Bernstein EF, Brown DB, Chen YQ, Fisher L, Hahn PJ, Kopp JB, Lakkakorpi J, Robey FA, Uitto J. Long-term sun exposure alters the collagen of the papillary dermis. Comparison of sun-protected and photoaged skin by northern analysis, immunohistochemical staining, and confocal laser scanning microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34 (2 Pt 1):209-18.
20. West MD. The cellular and molecular biology of skin aging. *Arch Dermatol.* 1994; 130:87-95.
21. Fenske NA, Lober CW. Structural and functional changes of normal aging skin. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 15: 571-585.
22. Chung JH, Seo JY, Lee MK, Eun HC, Lee JH, Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Ultraviolet modulation of human macrophage metalloelastase in human skin in vivo. *J Invest Dermatol.* 2002; 119 (2): 507-12.
23. Kligman AM. Early destructive effects of sunlight on human skin. *J Am Med Assoc.* 1969; 210:2377-80.
24. Seite S, Zucchi H, Septier D, Igondjo-Tchen S, Senni K, Godeau G. Elastin changes during chronological and photo-ageing: the important role of lysozyme. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20 (8):980-7.
25. Matsuoka LY, Uitto J. Alterations in the elastic fibers in cutaneous aging and solar. elastosis. In: Balin AK, Kligman Am, eds. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21:638-644.
26. Lavker RM, Gerberick GF, Veres D, Irwin CJ, Kaidbey KH. Cumulative effects from repeated exposures to suberythemal doses of UVB and UVA in human skin. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32(1):53-62.
27. Ma W, Wlaschek M, Tancheva-Poor I, Schneider LA, Naderi L, Razi-Wolf Z, Schuller J, Scharffetter-Kochanek K. Chronological ageing and photoageing of the fibroblasts and the connective tissue. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26(7): 592-99.

- 
28. Yaar M, Gilchrist BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol.* 2007; 157(5): 874-87.
  29. Bernstein EF, Uitto J. The effect of photodamage on dermal extracellular matrix. *Clinics in dermatology.* 1996; 14(2): 143-51.
  30. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H, and Burgdorf W. *Dermatology.* New York: Springer, 2000.
  31. Bernstein EF, Chen YQ, Tamai K, Shepley KJ, Resnik KS, Zhang H, Tuan R, Mauviel A, Uitto J. Enhanced elastin and fibrillin gene expression in chronically photodamaged skin. *J Invest Dermatol.* 1994; 103(2):182-6.
  32. Bernstein EF et al. Evaluation of sunscreens with various sun protection factors in a new transgenic mouse model of cutaneous photoaging that measures elastin promoter activation. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 725- 729.
  33. Savić S, Mijović M, Ilić A, Mandić P, Đerković B. Ultravioletno A zračenje i fotostarenje kože miševa. *Praxis medica.* 2017; 46 (1-2) 1-7.
  34. Bonta M, Daina L, Muțiu G. The process of ageing reflected by histological changes in the skin. *Rom J Morphol Embryol.* 2013; 54(3 Suppl):797-804.
  35. Lavker RM, Zheng PS, and Dong G. Morphology of aged skin. *Clin Geriatr Med.* 1989; 5: 53-67.
  36. Uitto J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. *J Drug Dermatol.* 2008; 7:12-6.
  37. Abd El-Aal NH, Abd El-Wadood FA, Moftah NH, El-Hakeem MS, El-Shaal AY, Hassan NB. Morphometry and epidermal fas expression of unexposed aged versus young skin. *Indian J Dermatol.* 2012; 57(3):181-186.
  38. Farage AM, Miller W, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin aging: A review. *Int J Cosmet Sci.* 2008; 30:87-95.

# UTICAJ FAKOEMULZIFIKACIJE NA POJAVU OTOKA ROŽNJAČE KOD PACIJENATA SA GLAUKOMOM

## AUTORI

Bogosavljević Ivan<sup>1</sup>, Marjanović Ivan<sup>2</sup>, Gašić Miloš<sup>1</sup>, Božić Marija<sup>2</sup>,  
Marić Vesna<sup>2</sup>, Mirković Jana<sup>3</sup>, Varga Mona<sup>4</sup>, Šaranović Milena<sup>1</sup>, Jeremić Miroslav<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut za Anatomiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>2</sup> Klinika za Očne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Katedra za oftalmologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>4</sup> Ordinacija opšte medicine - Europtic, Beograd, Srbija

## KORESPONDENT

Ivan Bogosavljević

Medicinski fakultet  
Univerziteta u Prištini  
Kosovska Mitrovica, Srbija

ivan.bogosavljevic@med.pr.ac.rs

## SAŽETAK

**Uvod:** Dijagnoza glaukoma se bazira na sagledavanju više faktora, kao što su povišen intraokularni pritisak (IOP), oštećenje optičkog diska i specifični defekt odnosno ispad vidnog polja. Evaluacija integriteta endotela rožnjače i praćenje kornealne debljine je nezaobilazno u toku preoperativne pripreme za fakoemulzifikaciju. Ovi podaci su od velikog značaja za kasniji tretman i praćenje ranih i kasnih postoperativnih komplikacija.

**Cilj** ovog istraživanja je bio da se ustanovi centralna debljina rožnjače neposredno pre i posle operacije katarakte kod pacijenata sa primarnim glaukomom (sa otvorenim i zatvorenim uglom), a upoređujući ih sa pacijentima koji nemaju dijagnostikovani glaukom.

**Materijal i metode:** Prospektivnom studijom obuhvaćeno je ukupno 159 ispitanika kojima je izvršena operacija katarakte metodom fakoemulzifikacije sa implantacijom intraokularnog sočiva u zadnju komoru na Klinici za Očne bolesti, u Kliničkom centru Srbije u Beogradu tokom 2017. i 2018. godine. Pacijenti su u preoperativnoj pripremi razvrstani u dve grupe. Prvu grupu sa primarnim glaukomom činilo je 71 ispitanik, od toga sa glaukomom otvorenog ugla 41, a sa glaukomom zatvorenog ugla 30. Drugu grupu su činili osobe koje nisu imali dijagnostikovani glaukom, njih 88. Centralna debljina rožnjače je merena uz pomoć ultrazvučnog pahimetra. Merenja su bila izvršena pre operacije, 24 časa, 10 i 30 dana nakon operacije, vodeći računa o tome da sva budu obavljena u isto doba dana.

**Rezultati:** Između pacijenata bez glaukoma (BG), primarnog glaukoma otvorenog ugla (POAG) i primarnog glaukoma zatvorenog ugla (PACG), postoji statistički značajna razlika medijana godina starosti ( $\chi^2= 10,102$ ;  $DF=2$ ;  $p=0,006$ ). Između posmatranih grupa bilo je statistički značajne razlike u vrednostima izmerenih preoperativno ( $\chi^2= 10,265$ ;  $DF=2$ ;  $p=0,006$ ). Između posmatranih grupa nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima izmerenih u prvom postoperativnom danu ( $\chi^2= 4,364$ ;  $DF=2$ ;  $p=0,099$ ), kao ni u desetom postoperativnom danu ( $\chi^2= 3,250$ ;  $DF=2$ ;  $p=0,197$ ), i 30 dana nakon operacije ( $\chi^2= 1,427$ ;  $DF=2$ ;  $p=0,490$ ). U svakoj od grupa pojedinačno uočena je pojava edema odn. veoma statistički značajna razlika u prvom i desetom postoperativnom danu. Statistički značajna razlika prisutna je i 30 dana nakon operacije, ali daleko manja u odnosu na rani postoperativni period.

**Zaključak:** Na osnovu dobijenih vrednosti u ovoj prospektivnoj studiji, procenjujemo da praćenje kornealne debljine ima obavezno mesto u observaciji pacijenata nakon operacije katarakte. Utvrdili smo da nema razlike u preoperativnom merenju samo između grupa bez glaukoma i glaukoma sa otvorenim uglom. Merenja obavljena u prvom, desetom u tridesetom danu se ne razlikuju po grupama, ali je primećena restitucija edema u tridesetom danu kod svih posmatranih grupa.

**Ključne reči:** pahimetrija, glaukom, fakoemulzifikacija

## THE INFLUENCE OF PHACOEMULSIFICATION ON CORNEAL OEDEMA IN PATIENTS WITH GLAUCOMA

Bogosavljević Ivan<sup>1</sup>, Marjanović Ivan<sup>2</sup>, Gašić Miloš<sup>1</sup>, Božić Marija<sup>2</sup>,  
 Marić Vesna<sup>2</sup>, Mirković Jana<sup>3</sup>, Varga Mona<sup>4</sup>, Šaranović Milena<sup>1</sup>, Jeremić Miroslav<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Anatomy, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>2</sup> Eye Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup> Chair of Ophthalmology, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>4</sup> General Medicine Clinic - Eurooptic, Belgrade, Serbia

## SUMMARY

**Introduction:** Glaucoma diagnosis is based on consideration of several factors, such as increased intraocular pressure (IOP), damage to the optical disc, and associated visual field loss. Evaluation of the integrity of the corneal endothelium and monitoring of the corneal thickness is indispensable during the preoperative preparation for phacoemulsification. These data are of great importance for later treatment and monitoring of early and late postoperative complications.

**Objective:** The aim of this study was to determine the central corneal thickness immediately before and after cataract surgery in patients with primary glaucoma (open and closed angle), comparing them with patients who do not have diagnosed glaucoma.

**Materials and methods:** A prospective study covered a total of 159 subjects who performed cataract surgery by the method of phacoemulsification with the implantation of the intraocular lens in the posterior chamber at the Clinic for Eye Diseases at the Clinical Center of Serbia in Belgrade in 2017 and 2018. Pre-operative patients are classified into two groups. The first group with a primary glaucoma consisted of 71 respondents, with an open angle 41 with glaucoma, and a closed angle glaucoma 30. The second group consisted of people who did not have a diagnosed glaucoma, 88 of them. The central corneal thickness was measured using an ultrasound pachymeter. The measurements were made before the operation, 24 hours, 10 and 30 days after the operation, trying to get all done at the same time of day.

**Results:** Between patients without glaucoma (BG), primary open-angle glaucoma (POAG) and primary glaucoma of closed angle (PACG), there is a statistically significant difference in median age ( $x_2 = 10.102$ ;  $DF = 2$ ;  $p = 0,006$ ). Among the observed groups there were statistically significant differences in the values measured preoperatively ( $x_2 = 10.265$ ;  $DF = 2$ ;  $p = 0.006$ ). Among the observed groups, there was no statistically significant difference in the values measured in the first postoperative day ( $x_2 = 4.364$ ;  $DF = 2$ ;  $p = 0.099$ ), nor in the 10th postoperative day ( $x_2 = 3.250$ ;  $DF = 2$ ;  $p = 0.197$ ); 30 days after surgery ( $x_2 = 1.427$ ;  $DF = 2$ ;  $p = 0.490$ ). In each of the groups individually, the appearance of oedema or a very statistically significant difference in the first and tenth postoperative day. Statistically significant difference was present 30 days after surgery, but far less compared to early postoperative period.

**Conclusion:** Based on the values obtained in this prospective study, we estimate that monitoring of corneal thickness has a mandatory place in the observation of patients after cataract surgery. We found that there is no difference in preoperative measurement only between groups without glaucoma and open angle glaucoma. Measurements performed in the first, tenth, thirtieth day do not differ in groups, but edema restitution in the 30-th day was observed in all observed groups.

**Key words:** pachymetry, glaucoma, phacoemulsification

## UVOD

Dijagnoza glaukoma se bazira na sagledavanju više faktora, kao što su povišen intraokularni pritisak (IOP), oštećenje optičkog diska i specifični defekt odnosno ispad vidnog polja. Oštećenje optičkog diska definisano je kao gubitak neuroretinalnog oboda sa vertikalnim odnosom cup/disc > 0,7 ili asimetrijom između očiju cup/disc odnos > 0,2). [1]

Kod primarnih glaukoma porast intraokularnog pritiska (IOP) nije udružen ni sa jednim drugim očnim poremećajem. Primarni angularni glaukom, glaukom zatvorenog ugla (primary angle closure glaucoma - PACG) se javlja kod anatomski predisponiranih očiju. Za razliku od primarnog glaukoma otvorenog ugla (primary open angle glaucoma - POAG), dijagnoza angularnog zavisi uveliko od pregleda prednjeg segmenta oka i gonioskopije.

Merenje centralne debljine rožnjače (CCT - central corneal thickness) - kornealna pahimetrija zauzima značajnu ulogu u kliničkoj evaluaciji glaukoma. [2] Ona se zasniva

na kontaktnoj metodi koja uz pomoć ultrazvučnih talasa daje numeričke podatke i koristi dopler efekat koji određuje debljinu. [3] Rožnjača je najdeblja u limbalnom predelu i iznosi u proseku od 700 do 900 mikrometara, dok u središnjem delu normalno iznose od 490 do 560 mikrometara. Veće vrednosti ukazuju na kornealni edem i endotelopaciju.

Međutim, pojedine studije su pokazale postojanje varijacija ovih parametara kod osoba bez patoloških promena na očima, ali i kod pacijenata sa različitim tipovima glaukoma. [4,5] Evaluacija integriteta endotela rožnjače i praćenje kornealne debljine je nezaobilazno u toku preoperativne pripreme za fakoemulzifikaciju. Ovi podaci su od velikog značaja za kasniji tretman i praćenje ranih i kasnih postoperativnih komplikacija. Klinička procena kornealnog edema od strane oftalmologa uz pomoć spalt lampe je lako dostupna, ali kvantifikovanje tih promena uz pomoć pahimetrije na kontrolnim pregledima daje veći klinički i istraživački značaj. Nesumnjivo, operacija katarakte kod pacijenata sa glaukomom je veliki izazov, ali i imperativ da strukture endotela ostanu intaktne.



## CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je bio da se ustanovi centralna debljina rožnjače neposredno pre i posle operacije katarakte kod pacijenata sa primarnim glaukomom (sa otvorenim i zatvorenim uglom), a upoređujući ih sa pacijentima koji nemaju dijagnostikovani glaukom. Ovo istraživanje u okviru prospektivne studije učinjeno je kako bi se procenio značaj praćenja kornealnog integriteta kod očiju koje su bile izložene hirurškom tretmanu odnosno da se utvrde pretpostavke o uticaju fakoemulzifikacije sa intraokularnom implantacijom sočiva u zadnju komoru na pojavu edema rožnjače kod različitih anatomskih i funkcionalnih struktura prednjeg segmenta bulbusa.

## MATERIJAL I METODE

### 3.1 Ispitivani pacijenti

Prospektivnom studijom obuhvaćeno je ukupno 159 ispitanika kojima je izvršena operacija katarakte metodom fakoemulzifikacije sa implantacijom intraokularnog sočiva u zadnju komoru na Klinici za Očne bolesti, u Kliničkom centru Srbije u Beogradu tokom 2017. i 2018. godine. Pacijenti su u preoperativnoj pripremi razvrstani u dve grupe. Prvu grupu sa primarnim glaukomom činilo je 71 ispitanik, od toga sa glaukomom otvorenog ugla 41, a sa glaukomom zatvorenog ugla 30. Drugu grupu su činili osobe koje nisu imali dijagnostikovani glaukom, njih 88. Svima je izvršena ista hirurška intervencija, u istim uslovima, od strane istog hirurga. Svi pacijenti su imali isti pre i postoperativni tretman (preoperativna kalkulacija sa ehobiometrijom, premedikacija, lokalna anestezija, operativni tok sa upotrebom odgovarajućih viskoelastika, otvorom u providnoj rožnjači - „clear corneal incision“, intrakameralna aplikacija antibiotika, postoperativna terapija). Uglavnom su bile slične antiglaukomatozne terapije kod ispitanika sa glaukomom, kao i trajanje operativnog toka, dužina EPT-a „effective phaco time“. Ispitanicima sa PACG je u prošlosti tokom istorije bolesti načinjena YAG laser iridotomia (YLI). Isključujući faktori su bile: osobe sa nalazom koji upućuju na sekundarni glaukom, kornealne abnormalnosti i distrofije, osobe koje su imale ranije neke oftalmološke operacije, traume, nosioci kontaktnih sočiva, kao i slučajevi kod kojih se dogodila intraoperativna komplikacija. Svi ispitanici su uključivani u studiju nakon dobijenog pristanka. Centralna debljina rožnjače je merena nakon adekvatne lokalne anestezije (sol. Tetracaini hydrochloridi 1%). Merenje je bilo izvršeno tri puta po oku nakon blagog kontakta sa centralnom rožnjačom od strane istog osoblja, perpendikularno u odnosu na centar rožnjače. Između merenja je ispitanicima bilo dozvoljeno da trepću kako bi se izbegla suvoća rožnjače i održao adekvatan suzni film. Od dobijenih parametara izraženih u mikrometrima ( $\mu\text{m}$ ), registrovana je prosečna vrednost. Merenja su bila izvršena pre operacije, 24 časa, 10 i 30 dana nakon operacije, vodeći računa o tome da sva budu obavljena u isto doba dana.

### 3.2. Dijagnostičke metode

Svi ispitanici su podvrgnuti kompletnom oftalmološkom pregledu od strane specijaliste za glaukom, uključujući

ispitivanje oštine vida (Snellen-ove tablice), biomiroskopija uz pomoć spalt lampe, gonioskopija uz pomoć Goldmann - ovog stakla sa tri ogleđala, merenje IOP-a Goldmann-ovom aplanacionom tonometrijom, pregled fundusa uz pomoć indirektno oftalmoskopije sa Volk Superfild lupom - 90D. Dodatni dijagnostički tretman sadržao je: testiranje ispada u vidnom polju (Threshold C 24-2 Swedish Interactive Testing Algorithm -SITA) sagledavanje optičkog diska (scanning laser ophthalmoscopy - Heidelberg retinal tomography HRT II). Centralna debljina rožnjače je merena uz pomoć ultrazvučnog pahimetra (Alcon laboratories, OcuScan®RxP Ophthalmic Ultrasound system, Fort Wortx TX).

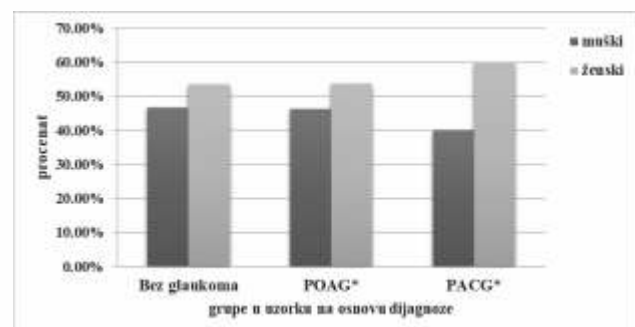
### 3.3 Statističke metode

Podaci su prikazani (grafički i tabelarno) odgovarajućim statističkim metodama: mere centralne tendencije i mere varijabiliteta (prosečna vrednost, medijana, opseg min.-max., standardna devijacija). Distribucija frekvence i homogenost varijanse su utvrđivane merama asimetrije i zaravnjenosti - skewness i kurtosis, Kolmogorov-Smirnov testom. Za statističku analizu dobijenih podataka korišćeni t - test za nezavisne uzorke i zavisne uzorke,  $\chi^2$  test, Kruskal-Wallis, Man-Whitney i Wilcoxon-ov test. Za statističku značajnost razlike uzimana je vrednost  $p < 0,05$ . Podaci su statistički obrađeni u programu SPSS 15.0.

## REZULTATI

U grupi ispitanika bez glaukoma bio je 41 muškarac (46,6%) i 47 žena (53,4%). Kod primarnih glaukoma, sa otvorenim uglom - POAG bilo je 19 muškaraca (46,3%) i 22 žene (53,7%), dok je kod onih sa zatvorenim uglom - PACG bilo 12 muškaraca (40%) i 18 žena (60%) (Grafikon 1.). Nije utvrđena statistički značajna razlika između posmatranih grupa u odnosu na pol ( $\chi^2 = 0,417$ ;  $DF=2$ ;  $p=0,812$ ).

Grafikon 1. Distribucija uzorka u odnosu na pol.



\*POAG – primarni glaukom otvorenog ugla  
\*PACG – primarni glaukom zatvorenog ugla

Između pacijenata bez glaukoma (BG), primarnog glaukoma otvorenog ugla (POAG) i primarnog glaukoma zatvorenog ugla (PACG), postoji statistički značajna razlika medijana godina starosti ( $\chi^2 = 10,102$ ;  $DF=2$ ;  $p=0,006$ ). Razlika je statistički značajna između BG i PACG ( $U=806,0$ ,  $p=0,001$ ) i između POAG i PACG ( $U=412,0$ ,  $p=0,017$ ), ali nije statistički značajna između BG i POAG ( $t=0,4$ ,  $DF=127$ ,  $p=0,690$ ). (Tabela 1.)

**Tabela 1. Distribucija uzorka u odnosu na godine starosti.**

Grupe u uzorku	Broj osoba	Prosečna starost (M,SD)	Mediana	Min. – Max.	Skewness/ Kurtosis	Kolmogorov-Smirnov test
Bez glaukoma	88	71,1 ± 8,6	71	50-91	-0,08/-0,53	p=0,89
POAG*	41	71,7 ± 8,1	72	62-92	0,6/-0,07	p=0,065
PACG**	30	75,6 ± 7,99	78	56-81	-2,08/2,88	p<0,001***

\*POAG – primarni glaukom otvorenog ugla  
\*\*PACG – primarni glaukom zatvorenog ugla

\*\*\*- odstupanje od normalne raspodele.

Između posmatranih grupa bilo je statistički značajne razlike u vrednostima izmerenih preoperativno ( $\chi^2= 10,265$ ;  $DF=2$ ;  $p=0,006$ ), i to između POAG i PACG ( $U=300,0$ ,  $p=0,001$ ) i BG i PACG ( $U=908,0$ ,  $p=0,011$ ), dok između BG i POAG nije uočena statistički značajna razlika ( $U=1702,5$ ,  $p=0,607$ ). (Tabela 2.)

**Tabela 2. Vrednosti centralne debljine rožnjače (CCT-  $\mu\text{m}$ ) izmerene preoperativno.**

Grupe u uzorku	Prosečna vrednost CCT- $\mu\text{m}$ (M,SD)	Mediana	Min. – Max.	Skewness/ Kurtosis	Kolmogorov-Smirnov test
Bez glaukoma	550,75 ± 42,9	546	473-648	0,28/-0,78	p=0,523
POAG*	550,17 ± 24,1	547	496-582	-0,64/0,66	p=0,002***
PACG**	566,8 ± 9,11	562	554-576	-0,1/-1,8	p=0,005***

\*POAG – primarni glaukom otvorenog ugla  
\*\*PACG – primarni glaukom zatvorenog ugla

\*\*\*- odstupanje od normalne raspodele

Između posmatranih grupa nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima izmerenih u prvom postoperativnom danu ( $\chi^2= 4,364$ ;  $DF=2$ ;  $p=0,099$ ) (Tabela 3.), kao ni u desetom postoperativnom danu ( $\chi^2= 3,250$ ;  $DF=2$ ;  $p=0,197$ ) (Tabela 4.), i 30 dana nakon operacije ( $\chi^2= 1,427$ ;  $DF=2$ ;  $p=0,490$ ). (Tabela 5.)

**Tabela 3. Vrednosti centralne debljine rožnjače (CCT-  $\mu\text{m}$ ) izmerene 24 časa posle operacije.**

Grupe u uzorku	Prosečna vrednost CCT- $\mu\text{m}$ (M,SD)	Mediana	Min. – Max.	Skewness/ Kurtosis	Kolmogorov-Smirnov test
Bez glaukoma	716,84 ± 82,3	726	512-856	-0,19/-0,42	p=0,554
POAG*	705,66 ± 104,9	633	611-850	0,6/-1,6	p=0,004***
PACG**	733,07 ± 46,25	718	670-778	-0,29/-1,63	p=0,007***

\*POAG – primarni glaukom otvorenog ugla  
\*\*PACG – primarni glaukom zatvorenog ugla

\*\*\*- odstupanje od normalne raspodele

**Tabela 4. Vrednosti centralne debljine rožnjače (CCT-  $\mu\text{m}$ ) izmerene 10 dana nakon operacije.**

Grupe u uzorku	Prosečna vrednost CCT- $\mu\text{m}$ (M,SD)	Mediana	Min. – Max.	Skewness/ Kurtosis	Kolmogorov-Smirnov test
Bez glaukoma	617,85 ± 72,37	607	502-798	0,42/-0,38	p=0,475
POAG*	619,12 ± 68,9	598	516-731	0,7/-0,6	p<0,001***
PACG**	642,13 ± 38,47	666	580-668	-1,05/-0,89	p=0,002***

\*POAG – primarni glaukom otvorenog ugla  
\*\*PACG – primarni glaukom zatvorenog ugla

\*\*\*- odstupanje od normalne raspodele

**Tabela 5. Vrednosti centralne debljine rožnjače (CCT-  $\mu\text{m}$ ) izmerene 30 dana nakon operacije.**

Grupe u uzorku	Prosečna vrednost CCT- $\mu\text{m}$ (M,SD)	Mediana	Min. – Max.	Skewness/ Kurtosis	Kolmogorov-Smirnov test
Bez glaukoma	558,30 ± 46,14	557	448-664	0,42/-0,27	p=0,301
POAG*	561,6 ± 40,78	570	480-605	-0,76/-0,5	p=0,086
PACG**	557,53 ± 13,905	565	537-569	-0,65/-1,43	p=0,006***

\*POAG – primarni glaukom otvorenog ugla  
\*\*PACG – primarni glaukom zatvorenog ugla

\*\*\*- odstupanje od normalne raspodele

U svakoj od grupa pojedinačno uočena je pojava edema odn. veoma statistički značajna razlika u prvom i desetom postoperativnom danu. Statistički značajna razlika prisutna je i 30 dana nakon operacije, ali daleko manja u odnosu na rani postoperativni period. (Tabela 6., 7. i 8.)

**Tabela 6. Praćenje restitucije edema rožnjače kod grupe bez glaukoma.**

Poređenje debljine	Rezultati statističkog testa
*Pre op. – nakon 24h	t= 19,63; DF=87, p<0,001
*Pre op. – nakon 10 dana	t= 10,67; DF=87, p<0,001
*Pre op. – nakon 30 dana	t= 2,07; DF=87, p=0,042

\* Pre op. – pre operacije

**Tabela 7. Praćenje restitucije edema rožnjače kod grupe sa glaukomom otvorenog ugla.**

Poređenje debljine	Rezultati statističkog testa
*Pre op. – nakon 24h	Z= 5,6; p<0,001
*Pre op. – nakon 10 dana	Z= 5,6; p<0,001
*Pre op. – nakon 30 dana	Z= 2,96; p=0,003

\* Pre op. – pre operacije

**Tabela 8.** Praćenje restitucije edema rožnjače kod grupe sa glaukomom zatvorenog ugla.

Poređenje debljine	Rezultati statističkog testa
*Pre op. – nakon 24h	Z= 4,86; p<0,001
*Pre op. – nakon 10 dana	Z= 4,86; p<0,001
*Pre op. – nakon 30 dana	Z= 3,14; p=0.002

\* Pre op. – pre operacije

## DISKUSIJA

Sagledavanje endotela rožnjače i kornealne debljine je nezaobilazno u toku preoperativne pripreme za fakoemulzifikaciju, ali i tokom praćenja ranih i kasnih postoperativnih komplikacija. Postoje studije u čijim se ciljevima pominje praćenje debljine rožnjače između glaukomatoznih pacijenata i onih bez glaukoma, sa i bez uticaja hirurškog tretmana.

Gizachew Z. sa autorima u svojoj studiji poredi razliku CCT-a između grupe bez glaukoma (BG) i glaukomom sa otvorenim uglom (POAG grupe) koja je je iznosila 1,3 µm bez hirurške intervencije (BG - 516.2±23.4 µm / POAG - 517.5±27.5 µm p). [6] Njihova komparacija nije pokazala statistički značajnu razliku između posmatranih parametara, kao ni naši parametri sa razlikom između aritmetičkih sredina od 0,50 µm (BG - 550,75±42,9 µm / POAG - 550,15±24,1 µm; p=0,607). Ova studija nije obuhvatila angularne glaukome. Marić V sa autorima poredi POAG i PACG grupu i ne nalazi statistički značajnu razliku (p=0,353). [7] Herndon LW sa autorima poredi glaukomatozne bulbuse (bez dodatne subklasifikacije i podele glaukoma) sa onima bez glaukoma i ne nalazi statistički značajnu razliku (BG - 561±22 µm, glaukom 554±26 µm; p= 0,40). [8] Copt RP sa saradnicima meri sledeće parametre (BG - 552±35 µm, POAG 543±35 µm) [9], a u studiji Morad Y i autori (BG - 555±34 µm, POAG 556±35 µm). [10] Raspon razlike između dve posmatrane grupe u navedenim studijama se kretao od 1,3 do 9 µm. U našoj je razlika između grupe BG i POAG bila 0,5 µm. Sagledavajući prosečne vrednosti debljine rožnjače, može se uočiti da su u svim studijama deblje rožnjače, dok se u studiji Gizachew Z. sa autorima tanje. [6] To se može objasniti da su taj uzorak činile osobe afričke populacije, za razliku od ostalih koje su u uzorku imale osobe iste rase, slične našem ispitivanju. Naša studija se bazirala na subklasifikaciji primarnih glaukoma, uključujući u analizu i komparaciju sa angularnim glaukomima, ali smo tu našli razliku u merenju CCT-a sa preostalim grupama preoperativno, POAG i PACG (U=300,0, p=0,001) i BG i PACG (U=908,0, p=0,011) (Tabela 2.) To se može objasniti pretpostavkom da su osobe sa angularnim glaukom uglavnom hipermetropi, a oni češće imaju deblje rožnjače. Slične rezultate dobijaju i u studijama Moghimi S. sa autorima, i to kod PACG (CCT 545,5 ± 46,1 µm) upoređujući sa POAG (531,7 ± 37,3 µm) i kontrolnom grupom (531,0 ± 38,3 µm), [11] kao i Ling Ling Wu i saradnici gde su parametri kod osobe bez glaukoma (552 ± 36 µm), a kod POAG (550 ± 33 µm);. [12]

Merenje CCT-a ultrazvučnim pahimetrom pokazalo je značajne varijacije u različitim delovima dana. [13, 14, 15, 16, 17] Stoga smo se trudili, da bi izbegli uticaj unutar dnevne promenljivosti, da sva merenja budu obavljena u isto doba dana.

Kod Kim Y. H. u studiji je bila mala, ali značajna razlika između merenja koje je obavljalo više osoba ( $\bar{x}$ = 6.9 µm,

SD= 10.9 µm; p <0.001). [18] Kod nas su merenja izvršena od strane jedne osobe.

Kod Elgin U. POAG ispitanicima nije notirana statistički značajna razlika pre operacije i 30 dana posle (pre op.: 542,7±21,6 µm; post. op.: 545,2±30,2 µm; p=0,21) mada je oni mere bezkontaktnom metodom uz pomoć niske koherentne interferometrije [19], dok se kod nas radilo o ultrazvučnoj metodi, gde je utvrđena razlika (pre op. 550,17± 24,1 µm; post. op.: 561,6±40,78 µm; p=0,003).

I ultrazvučna pahimetrija i bezkontaktna metode (Pentacam, AS-OCT) obezbeđuju pouzdana merenja kod edematozne i zdrave rožnjače. Pojedini istraživači ukazuju da su merenja koja se postižu sa ultrazvukom i OCT-om nisu direktno zamenljiva, [18,20]. Ipak, Kuerten D. i autori su utvrdili da su obe metode primenljive u kliničkoj praksi, i da imaju visoku reproducibilnost, ali da bi u svrhu praćenja trebalo koristiti jedan od dve metode. [21]

Tokom ispitivanja smo pronašli veoma statistički značajnu razliku u debljini rožnjače u prvom i desetom postoperativnom danu. Restitucija kornealnog edema je svakako prisutna. To nam ukazuju i vrednosti CCT-a koje merimo 30 dana nakon intervencije. Razlika je i tada prisutna, ali je ona daleko manja nego u prvom i desetom danu. (Tabela 6.,7. i 8.) što se poklapa i sa studijom Kandarakis A. [22] Kornealni edem i bez intraoperativne komplikacije je prihvatljiv s obzirom da se vršilo hidriranje kornealnog reza, a sa ciljem da se izbegnu suture. Stiče se utisak ukoliko bi smo kontrolisali naše ispitanike 3-6 meseci posle hirurškog tretmana da bi dobili vrednosti koje bi bile slične preoperativnim, kao što je to slučaj sa studijom Lopez-Miguel A. [23]

## ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih vrednosti u ovoj prospektivnoj studiji, procenjujemo da praćenje kornealne debljine ima obavezno mesto u observaciji pacijenata nakon operacije katarakte. Utvrdili smo da nema razlike u preoperativnom merenju samo između grupa bez glaukoma i glaukoma sa otvorenim uglom. Merenja obavljena u prvom, desetom u tridesetom danu se ne razlikuju po grupama, ali je primećena restitucija edema u tridesetom danu kod svih posmatranih grupa. Široka dostupnost i dobra reproducibilnost metode, idu u prilog upotrebi ultrazvučne pahimetrije u evaluaciji kornealnog edema.

---

## LITERATURA

---

1. The eye MD association. Introduction to glaucoma: Terminology Epidemiology and Heredity. Basic and clinical science course sec 10. *American academy of Ophthalmology* 2011-2012;3-15.
2. Shih CY, Graff Zivin JS, Trokel SL, et al. Clinical significance of central corneal thickness in the management of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004;1270-1275.
3. Bovellet R, Kaufman SC, Thompson HW, Hamano H. Corneal thickness measurements With the Topcon SP-2000P Specular Microscope and an ultrasound pachymeter. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(7):868-70.
4. Cockburn DM. Effect of corneal thickness on IOP measurement. *Clin Exp Optom*. 2004;87(3):185-86.
5. La Rosa F, Gross R, Orengo Niana S. Central Corneal thickness of Caucasians and African -American in glaucomatous and non-glaucomatous population. *Arch Ophthalmology*. 2001;119(1):23-27.
6. Gizachew Z, Mulugeta A. Central corneal thickness among glaucoma patients attending Menelik II Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop. J. Health Dev*. 2018;32(1): 54-59.
7. Marić V, Marković V, Božić M, Marjanović I. Central corneal thickness, corneal curvature and refractive error in patients with primary angle-closure glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Praxis medica*. 2015; 44 (3) 67-72, doi: 10.5937/pramed1503067M
8. Herndon LW, Choudhri SA, Cox T, et al. Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch. Ophthalmol* 1997; 115:1137-1141.
9. Copt RP, Thomas R, Mermoud A. Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:14-16.
10. Morad Y, Sharon E, Hefetz L, et al. Corneal thickness and curvature in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 125:164-168.
11. Sasan Moghimi, Hamidreza Torabi, et al. Central Corneal Thickness in Primary Angle Closure and Open Angle Glaucoma. *Journal of Ophthalmic and Vision Research* 2014; Vol. 9, No. 4: 439-443.
12. Ling Ling Wu, Yasuyuki Suzuki, Ryuichi Ideta and Makoto Araie. Central Corneal Thickness of Normal Tension Glaucoma Patients in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 2000 Vol 44: 643-647.
13. Tony Realini, Matthew J. Gurka and Robert N Weinreb. Reproducibility of Central Corneal Thickness Measurements in Healthy and Glaucomatous Eyes. *J Glaucoma*. 2017 September ; 26(9): 787-791. doi:10.1097/IJG.0000000000000738.
14. Kotecha A, Crabb DP, Spratt A, Garway-Heath DF. The relationship between diurnal variations in intraocular pressure measurements and central corneal thickness and corneal hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50:4229-36. [PubMed: 19407025]
15. Oncel B, Dinc UA, Gorgun E, Yalvac BI. Diurnal variation of corneal biomechanics and intraocular pressure in normal subjects. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19:798-803. [PubMed: 19787600]
16. Villas-Boas FS, Doi LM, Sousa AK, Melo LA Jr. Correlation between diurnal variation of intraocular pressure, ocular pulse amplitude and corneal structural properties. *Arq Bras Oftalmol*. 2009; 72:296-301. [PubMed: 19668956]
17. Shah S, Spedding C, Bhojwani R, et al. Assessment of the diurnal variation in central corneal thickness and intraocular pressure for patients with suspected glaucoma. *Ophthalmology*. 2000; 107:1191-3. [PubMed: 10857842]
18. Kim HY, Budenz DL, Lee PS, Feuer WJ, Barton K. Comparison of central corneal thickness using anterior segment optical coherence tomography vs ultrasound pachymetry. *American Journal of Ophthalmology*. 2008;145(2):228-32.
19. Ufuk Elgin, Emine Sen, Tülay Simsek, Kemal Tekin, Pelin Yılmazbas. Early Postoperative Effects of Cataract Surgery on Anterior Segment Parameters in Primary Open-Angle Glaucoma and Pseudoexfoliation Glaucoma. *Turk J Ophthalmol* 46; 3: 2016, 95-98.
20. Prasanna Venkatesh Ramesh, Kirti Nath Jha, Krishnagopal Srikanth. Comparison of Central Corneal Thickness using Anterior Segment Optical Coherence Tomography Versus Ultrasound Pachymetry. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017 Aug, Vol-11(8): 08-11.
21. Kuerten David Kuerten, Niklas Plange et al.. Central corneal thickness determination in corneal edema using ultrasound pachymetry, a Scheimpflug camera, and anterior segment OCT. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2015) 253:1105-1109. doi 10.1007/s00417-015-2998-y
22. Artemios Kandarakis, Vasileios Soumplis, Michalis Karampelas et al. Response of corneal hysteresis and central corneal thickness following clear corneal cataract surgery. *Acta Ophthalmologica* 2012, 90: 526-529
23. Lopez Alberto López-Miguel, María Sanchidrián et al. Comparison of specular microscopy and ultrasound pachymetry before and after cataract surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2017) 255:387-392. doi 10.1007/s00417-016-3537-1

# KLINIČKE I MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE MALIGNOG MELANOMA

## AUTORI

Mitrović Jasmina, Ćorac Aleksandar  
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

## SAŽETAK

Melanom je najagresivniji tumor kože koji ima sklonost ranom limfogenom i hematogenom metastaziranju. Hirurška ekscizija predstavlja metod lečenja. Rana dijagnoza je ključ uspešnog lečenja melanoma koja je primarno povezana sa Breslow i Clark stepenovanjem. Cilj našeg rada bio je ispitati pored ovih i druge prognostičke parametre kao što je starosna, polna i anatomsko distribucija melanoma, makroskopski i histološki tip melanoma, veličina i prisustvo ostataka tumorskog tkiva na linijama resekcije. U istraživanju je korišćen biopsijski materijal Instituta za patologiju Medicinskog fakulteta u Prištini od 2004- 2017. godine. Analiza podataka pokazala je da je melanom češći kod starijih muškaraca (prosečne starost od 68.5±14.6 godina) najčešće lokalizacije na leđima, zatim na glavi i vratu, gornjim i donjim ekstremitetima, kod kojih je češća pojava metastaza (Clark IV). Veći tumori zahtevaju širu eksciziju. Najveću učestalost pokazuje nodularni tip melanoma a dominantan histološki tip bio je epiteloidni. Između veličine tumorske promene i dubine invazije postoji statistički značajna osrednja pozitivna korelacija, što navodi na zaključak da se Clark i Breslow mogu koristiti kao prognostički faktori jer su međusobno komparativni.

**Ključne reči:** maligni melanom, morfologija

## ENGLISH

### CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MALIGNANT MELANOMA

Mitrović Jasmina, Ćorac Aleksandar  
Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

#### SUMMARY

Melanoma is the most aggressive skin cancer that has a tendency of early lymphatic and hematogenous metastasis. Surgical excision constitutes as a methods of treatment. Early diagnosis is the key to successful treatment of melanoma, which is primarily associated with Breslow and Clark grading. The aim of this study was to investigate these and other prognostic parameters such as the age, the gender and the anatomical distribution of melanoma, macroscopic and histological type of melanoma, the size and the remains of the tumor tissue at the surgical margins. We analysed biopsy material of Institute of Pathology, Faculty of Medicine in Pristina from 2004 to 2017. year. We found that melanoma were more common at older men (average age of 68.5 ± 14.6 years), most common location was back, head and neck, upper and lower extremities, where were frequent occurrence of metastasis (Clark IV). Larger tumors require a wider excision. The greatest incidence was nodular type melanoma and predominant histological were epitheloid type melanoma. Between the size of the tumor masses and the depth of invasion there were no statistically significant positive correlation, which leads to the conclusion that the Clark and Breslow can be used as prognostic factors because they are mutually comparable.

**Key words:** Malignant melanoma, Morpholog

## UVOD

Melanom je najagresivniji tumor kože s kontinuiranim porastom incidence u svetu. Ima sklonost ranom limfogenom i hematogenom metastaziranju. Najčešće se povezuje sa prekomernim nekritičnim izlaganjem ultravioletnim (UV) zracima. Može nastati na nepromenjenoj koži ili malignom transformacijom već postojećih nevusa, pre svega displastičnih. Klinički ga karakteriše diskoloracija (raznolikost boja) od svetlosivkaste, preko braonkaste do crne, ali može biti i bez pigmenta. Melanom prolazi kroz tri faze rasta: melanom in situ (označava fazu pojave malignih melanocita u bazalnom sloju epiderma), radijalna faza (označava fazu lateralnog širenja) i vertikalna faza (faza invazije derma). Prema kliničkoj i histološkoj slici postoje: lentigo melanom (eng. LM- lentigo melanoma in situ), površinsko šireći melanom (eng. SSM- superficial spreading melanoma), nodularni melanom (eng. NM - nodular melanoma) i akrolentiginozni melanom (eng. ALM - acral lentiginous melanoma).

Najčešće se melanom javlja na leđima muškaraca i na donjim ekstremitetima kod žena. Češći je kod starije populacije a učestalost se povezuje sa prekomernim izlaganjem UV zracima u mladosti. Klinički znaci koji upućuju na melanom su asimetričan oblik, nepravilni, nazubljeni ili izbrzdani rubovi, boja koja varira, veličina. Prognoza melanoma je primarno povezana sa debljinom tumora Breslow. U prognostičke svrhe koristi se i Clark stepenovanje. Terapija je uvek radikalna hirurgija, 1-3cm u zdravo tkivo. Rana dijagnoza je ključ uspešnog lečenja melanoma.

## PREGLED LITERATURE

Melanom je tumor koji nastaje malignom transformacijom melanocita [3]. Melanom kože je najređi ali i najagresivniji maligni tumor kože [36]. Melanom tipično izgleda kao pigmentna kožna lezija crne ili tamnosmeđe boje, nepravilnih asimetričnih rubova i promera većeg od 6 mm. Tipično je da stalno raste a postoje dva tipa rasta: radijalni (horizontalno, površinsko širenje) i vertikalni rast (prema dubini i visini). Pokazuje izrazitu sklonosti ranom limfogenom i hematogenom metastaziranju [59]. Zapažena je veća učestalost melanoma u zemljama bliže ekvatoru s većim brojem sunčanih dana (Australija, Novi Zeland). Melanom kože je najučestaliji u Australiji. Naime, jedan od 14 muškaraca i jedna od 23 žene razvije melanom tokom života. Incidenca melanoma u SAD je jedna trećina, u Velikoj Britaniji jedna četvrtina incidence u Australiji. U Evropi najveća incidenca je u Skandinavskim zemljama, a najniža u južnoj Evropi [19, 23, 24] Incidenca melanoma u Srbiji prema podacima Instituta za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović Batut“ iznosi 5/100.000 WSR (engl. world standardized rate) [49]. Podaci IARC, GLOBOCAN projekta ukazuju da incidenca u Srbiji raste i iznosi 7,4 kod žena i 11,2/100.000 kod muškaraca.

Prema SZO godišnje se registruje 232 000 novih slučajeva sa oko 68 000 smrtnih slučajeva, dok je u Srbiji uzrok smrti u 1,1 % slučajeva [55]. Melanom kože je potencijalno najopasniji tip tumora koji čini 3-5% svih tumora kože i uzročnik je u više u 90% smrtnih slučajeva u odnosu na druge tumore kože (nemelanomski karcinomi)[28, 29, 30]. Generalno, češći je kod žena i to na nogama a kod muškaraca na leđima [15].

Nastaje kod osoba starije životne dobi (agresivnije forme)[8] i kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom (poremećaj reparacije i mutacijegena) [51], zbog prekomerne izloženosti UV zračenju, kod osoba svetlije puti (fototipovi kože 1 i 2 po Fitzpatrick-u, povećanog broja nevusa, gigantskih kongenitalnih nevusa, displastičnih nevusa [26, 60, 71], čestih sunčanih opekotina kože nastalih u ranom razvojnom periodu [50, 70].

Može nastati iz već postojećeg nevusa ili u 70-80% slučajeva de novo, na potpuno neizmenjenoj koži [37, 64, 66].

Klinička evolucija melanoma počinje kao slabo pigmentna makula. Najčešći znaci razvoja melanoma su: promena boje postojećeg mladeža, nejasna granica prema okolini, neravnomerno prebojena i nepravilna površina, ulceracija na površini, vlaženje, i najzad krvarenje i pojava satelitskih promena u okolnoj koži, što možemo u prognostičke svrhe pratiti akronimskim pravilom ABCDEFG (eng. A: Asymmetry - asimetrija; B: Borders - ivice: nepravilne, izrečkane; C: Color - boja: različita prebojenost mladeža; D: Diameter - dijametar: preko 6 mm; E: Evolution - evolucija: promena boje, veličine, oblika, izgleda površine, vertikalni rast, pojava svraba ili krvavljenja; F: Firm - tvrdoća: nodus je solidne građe; G: Growing - rast nodusa)[10].

Histogeneza melanoma se odvija u 5 faza. U prvoj fazi je prisutna melanocitna hiperplazija (atipičan raspored bez ćelijske atipije), u drugoj melanocitna displazija (atipična melanocitna hiperplazija i stromalna reakcija), treća faza je melanom in situ, četvrta faza je invazivni melanom, peta metastatski melanom.

Patohistološki melanom prolazi kroz tri faze rasta: melanom in situ (pojava malignih melanocita u bazalnom sloju epidermisa), radijalna faza (lateralno širenje) i vertikalna faza (invazija dermisa) [18].

Prema kliničkim i histološkim odlikama definisana su 4 najčešća histogenetička tipa melanoma [11]. **Superficialno šireći melanom** (superficial spreading melanoma - SSM) je najčešći oblik melanoma koji se klinički ispoljava u vidu čvoriča, šaren sa sivim, ljubičastim i crvenim mestima. To je pigmentna promena manja od 2,5 cm u prečniku. Najčešći je na nogama žena i trupu muškaraca. Ovo ukazuje da povremeno, ali i hronično izlaganje UV zračenju može biti inicijalni događaj u nastanku melanoma. Prva faza je akumulacija atipičnih ćelija iznad dermo-epidermalne granice. Morfološke karakteristike melanoma su: nejasne granice intraepidermalnih melanocita koji se šire lateralno, povećan broj melanocita iznad i ispod bazalnog sloja epiderma, u horizontalnoj fazi, a u vertikalnoj fazi rasta varijacije oblika i veličine ćelijskih gnezda i slivanje, atipija jedra, brojne mitoze, degeneracija i nekroza melanocita. **Nodularni melanom** (nodular melanoma- NM) čini 15-30% svih melanoma. Javlja se podjednako kod oba pola, između 40-50 godine života. Najčešći je na koži trupa. Klinički je u vidu izdignuća a melaninski pigment je oskudan ili odsutan. Ulceracije rano nastaju. Uniformno je crne boje. Histološki melanociti invadiraju u epiderm i derm, odlikuje se brzom tumorskom progresijom. Invazija melanomskih ćelija u epidermu nema tipično širenje. U dermu je prisutan čvor ili pak, mala gnezda tumorskih ćelija koje imaju ekspanzivan obrazac rasta. Ćelije su najčešće epiteloidne, ali mogu biti i vretenaste ili može postojati više ćelijskih tipova. **Lentigo maligni melanom** (lentigo maligna melanoma - LMM) se klinički ispoljava u vidu sporo rastuće makule različitog oblika, iregularne braon pigmentacije, veličine od 3-6 mm, nekada i većeg promera sa nepravilnim, nazubljenim ivicama.

Najčešće je na licu lokalizovan tj. obrazima osoba koje najveći deo vremena provode na suncu, starijih od 40 godina, ali i poglavini, čelu, spoljašnjoj ušnoj školjki. Ova anatomsko lokalizacija ukazuje na kumulativni efekat UV radijacije. Obično je prisutan 10 godina pre nego počne nagli rast. Javlja se u 5-15% svih melanoma. Histološki ga karakteriše sporo progresivna lentiginozna proliferacija atipičnih melanocita koji su poligonalni sa atipičnim jedrima u epidermu, ali i adneksalnim strukturama. Ukoliko dođe do pojave nodusa to ukazuje na vertikalnu fazu rasta. U gornjem delu derma se često nalazi limfocitni infiltrat sa plazma ćelijama, melanofagima i naglašena elastoza. **Akralni lentiginozni melanom** (acral lentiginous melanoma - ALM) je oblik čije se lezije nalaze u zadebljalom epidermu dlanova gde je najčešći i tabanima. Češći je kod muškaraca posle 60. godine. Klinički je u vidu pločaste makularne lezije. Histološki se vidi zamena bazalnog sloja keratinocita vretenastim malignim melanocitima koji proliferišu naviše i naniže. On je najređi tip tumora.

Mikroskopska podela melanoma kože se vrši prema Clark i Breslow klasifikaciji [11, 13, 52]. Nivo invazije po Clark-u označava nivo anatomske invazije melanoma u 5 nivoa. Nivo I: melanom ograničen na epiderm (in situ melanom), nivo II: melanom koji je ograničen na papilarni derm, nivo III: ograničenost papilarnog i retikularnog derma, nivo IV: zahvatanje retikularnog derma, nivo V: zahvatanje subkutisa i dubljih struktura. Poslednjih godina je utvrđeno da je određivanje invazije prema debljini zahvaćenosti po Breslow-u egzaktnije i preciznije [27, 32]. Breslow I: tumori debljine do 0,75 mm, Breslow II: tumori debljine od 0,76-1,50 mm, Breslow III: tumori debljine od 1,51-2,25 mm, Breslow IV: tumori debljine od 2,26-3 mm, Breslow V: tumori debljine iznad 3 mm. Margine resekcije određuju se na osnovu debljine tumora po Breslow-u prema evropskim smernicama za lečenje melanoma kože [21]. Za funkcionalne regije poglavine i lica (za kapke, nos i usne), mogu biti dozvoljene manje margine [28].

## CILJ RADA

Imajući u vidu da su melanomi najređi ali i najagresivniji maligniteti kože definisani su sledeći ciljevi istraživanja: ispitati starosnu i polnu distribuciju ispitanika; odnos parametara tumorskog tkiva (veličina, Clark i Breslow stadijum) prema polu, ostacima tumorskog tkiva na linijama resekcije, makroskopskom tipu tumora, histološkom tipu tumora, lokalizaciji promena; kao i korelaciju između parametara tumorskog tkiva.

## MATERIJAL I METODE

U istraživanju je korišćen biopsijski materijal Instituta za patologiju Medicinskog fakulteta u Prištini od januara 2004. godine do decembra 2017. godine, pacijenata operisanih na Klinici za hirurgiju KBC Priština - Gračanica, kao i Odeljenju za maksilofacijalnu hirurgiju ZC Kosovska Mitrovica. Retrospektivno je obrađeno 47 pacijenata sa dijagnozom malignog melanoma. Nakon makroskopskog pregleda dostavljenog operativnog materijala (dela ili celog tumora), merenja veličine tumora i adekvatnog opisa, uzeti su isecci za analizu. Tkivo je fiksirano u 10% puferizovanom formalinu i nakon standardizovane obrade obojeno metodom hematoksilin-eozin (HE). Histopatološka dijagnoza je postavljena na rutinskim mikroskopskim preparatima.

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su za kontinuirane varijable medijana i minimalna (Min) i maksimalna (Max) vrednost a kategorijalne varijable su prikazane kao apsolutni i relativni brojevi. S obzirom da kontinuirane varijable nisu zadovoljile normalnost raspodele za testiranje hipoteze o značajnosti razlike korišćene su neparametarske metode za poređenje između dve grupe Mann-Whitney, U test - test sume rangova i za poređenje između tri i više grupa Kruskal-Wallis-ov test. Za testiranje hipoteze o razlici učestalosti kategorijalnih varijabli korišćen je  $\chi^2$  test a za ispitivanje povezanosti korišćen je Spearman-ov koeficijent korelacije. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0.05. Za statističku obradu rezultata korišćen je softverski program SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Rezultati su obrađeni i prikazani putem tabelarnih i grafičkih prikaza.

## REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno 47 ispitanika, 31 (66%) osoba muškog pola i 16 (34%) ženskog pola.

Prosečna starosna dob ispitanika je bila  $68,5 \pm 14,6$  godina, Min-Max (32-94).

Prosečna starosna dob kod ispitanika muškog pola je iznosila  $66,6 \pm 13,6$ , Min-Max (42-91) a kod ženskog  $72,3 \pm 16,3$ , Min-Max (32-94). Starosna dob ispitanika ne razlikuje se statistički značajno ( $t=1,265$ ,  $p=0,212$ ).

S obzirom da su ključni prognostički parametri veličina tumora, kao i stepen invazije tumora po Clark-u i Breslow-u, rezultati dobijeni ispitivanjem odnosa ovih parametara prema polu prikazani su na tabeli 1.

Tabela 1. Parametri tumorskog tkiva prema polu.

Parametri	Pol		P
	Muški	Ženski	
Ukupan broj n (%)	31 (66,0)	16 (34,0)	
Veličina-Med (opseg), (cm)	1,5 (0,4-4,0)	1,55 (0,3-3,7)	0,973
Clark			
I n(%)	1 (3,2)	1 (6,3)	
III n(%)	9 (29,0)	8 (50,0)	0,353
IV n(%)	15 (48,4)	3 (18,8)	
V n(%)	6 (19,4)	4 (25,0)	
Breslow			
I n(%)	2 (6,5)	1 (6,3)	
II n(%)	4 (12,9)	2 (12,5)	
III n(%)	20 (64,5)	8 (50,0)	0,461
IV n(%)	4 (12,9)	5 (31,3)	
V n(%)	1 (3,2)	0 (0)	

Med- medijana, opseg (Min-Max),\*-statistički značajna razlika

Medijana veličine tumora kod muškog pola je iznosila 1,5cm (opseg 0,4-4,0) a kod ženskog 1,55cm (opseg 0,3-3,7). Veličina tumora ne razlikuje se statistički značajno prema polu ( $U=246,5$ ,  $p=0,973$ ).

Stepen Clark se ne razlikuje statistički značajno prema polu ( $U=209,0$ ,  $p=0,353$ ) ali je učestalost stepena Clark IV statistički značajno učestalija kod muškog pola u odnosu na ženski pol ( $\chi^2=3,923$ ,  $p=0,048$ ).

Stepen Breslow-a se ne razlikuje statistički značajno prema polu ( $U=219,0$ ,  $p=0,461$ ).

Ostaci tumorskog tkiva na linijama resekcije nakon operativnog zahvata su ključni parametar koji određuje potrebu za ponovljenim hirurškim tretmanom, a rezultati njihovog ispitivanja u odnosu na parametre tumorskog tkiva (veličinu, Clark i Breslow stadijum), prikazani su na tabeli 2.

**Tabela 2. Parametri tumorskog tkiva prema ostacima tumorskog tkivana liniji resekcije.**

Parametri	Ostaci tumorskog tkiva na liniji resekcije		p
	Da	Ne	
Ukupan broj n (%)	12 (25,5)	35 (74,5)	
Veličina-Med (opseg), (cm)	1,0 (0,3-3,7)	1,6 (0,4-4,0)	0,016*
Clark			
I n(%)	1 (8,3)	1 (2,9)	
III n(%)	5 (41,7)	12 (34,3)	0,632
IV n(%)	3 (25,0)	15 (42,9)	
V n(%)	3 (25,0)	7 (20,0)	
Breslow			
I n(%)	1 (8,3)	2 (5,7)	
II n(%)	4 (33,3)	2 (5,7)	
III n(%)	4 (33,3)	24 (68,6)	0,269
IV n(%)	3 (25,0)	6 (17,1)	
V n(%)	0 (0)	1 (2,9)	

Med- medijana, opseg (Min-Max),\*-statistički značajna razlika

Medijana veličine tumora kod ostataka tumorskog tkiva na liniji resekcije je iznosila 1,0 (opseg 0,3-3,7) a kada nije bilo ostataka tumorskog tkiva na liniji resekcije 1,6 cm (opseg 0,4-4,0). Veličina tumora je statistički značajno veća kada na liniji resekcije nema ostataka tumorskog tkiva ( $U=112,5$ ,  $p=0,016$ ).

Stepen Clark se ne razlikuje statistički značajno prema ostacima tumorskog tkiva na liniji resekcije ( $U=191,5$ ,  $p=0,632$ ).

Stepen Breslow se ne razlikuje statistički značajno prema ostacima tumorskog tkiva na liniji resekcije ( $U=170,0$ ,  $p=0,269$ ) ali je učestalost III stepena Breslow statistički značajno učestalija kod tumora koji nisu imali ostatke tumorskog tkiva na liniji resekcije ( $\chi^2=4,607$ ,  $p=0,032$ ).

Ispitivan je i odnos parametara tumorskog tkiva (veličina, Clark i Breslow stadijum) prema makroskopskom tipu tumora, sa rezultatima prikazanim na tabeli 3.

**Tabela 3. Parametri tumorskog tkiva prema makroskopskom tipu tumora.**

Parametri	Makroskopski tip tumora			p
	Nodularni	Akralni	Superficialni	
Ukupan broj n (%)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	
Veličina-Med (opseg), (cm)	1,5 (0,3-4,0)	0,7 (0,4-1,0)	0,5 (0,5-0,5)	0,052*
Clark				
I n(%)	0 (0)	1 (50,0)	1 (100,0)	0,026*
III n(%)	16 (36,4)	1 (50,0)	0 (0)	
IV n(%)	18 (40,9)	0 (0)	0 (0)	
V n(%)	10 (22,7)	0 (0)	0 (0)	
Breslow				
I n(%)	1 (2,3)	1 (50,0)	1 (100,0)	
II n(%)	5 (11,4)	1 (50,0)	0 (0)	0,010*
III n(%)	28 (63,6)	0 (0)	0 (0)	
IV n(%)	9 (20,5)	0 (0)	0 (0)	
V n(%)	1 (2,3)	0 (0)	0 (0)	

Med- medijana, opseg (Min-Max),\*-statistički značajna razlika

Medijana veličine tumora kod nodularnog tipa je iznosila 1,5cm (opseg 0,3-4,0), kod akralnog tipa je iznosila 0,7cm (opseg 0,4-1,0) i kod superficialnog tipa 0,5cm (opseg 0,5-0,5). Veličina tumora se statistički značajno ne razlikuje prema nalazu makroskopskog tipa tumora ( $\chi^2=5,920$ ,  $p=0,052$ ).

Stepen Clark se razlikuje statistički značajno prema nalazu makroskopskog tipa tumora ( $\chi^2=7,271$ ,  $p=0,026$ ) i to između nodularnog i akralnog tipa (0,039), kao i stepen Breslow ( $\chi^2=9,212$ ,  $p=0,010$ ), gde je razlika statistički značajna takođe između nodularnog i akralnog tipa ( $p=0,014$ ).

Rezultati ispitivanog odnosa parametara tumorskog tkiva (veličina, Clark i Breslow stadijum) prema histološkom tipu tumora prikazani su na tabeli 4.

**Tabela 4. Parametri tumorskog tkiva prema histološkom tipu tumora.**

Parametri	Histološki tip tumora			P
	Epiteloidni	Vretenasti	Mešoviti	
Ukupan broj n (%)	36 (76,6)	5 (10,6)	6 (12,8)	
Veličina-Med (opseg), (cm)	1,45 (0,3-4,0)	1,5 (0,4-2,3)	1,8 (1,0-3,7)	0,495
Clark				
I n(%)	1 (2,8)	1 (20,0)	0 (0)	
III n(%)	14 (38,9)	1 (20,0)	2 (33,3)	0,481
IV n(%)	16 (44,4)	1 (20,0)	1 (16,7)	
V n(%)	5 (13,9)	2 (40,0)	3 (50,0)	
Breslow				
I n(%)	1 (2,3)	1 (50,0)	1 (100,0)	
II n(%)	5 (11,4)	1 (50,0)	0 (0)	
III n(%)	28 (63,6)	0 (0)	0 (0)	0,599
IV n(%)	9 (20,5)	0 (0)	0 (0)	
V n(%)	1 (2,3)	0 (0)	0 (0)	

Med- medijana, opseg (Min-Max)



Medijana veličine tumora kod epiteloidnog tipa je iznosila 1,45cm (opseg 0,3-4,0), kod vretenastog tipa je iznosila 1,5cm (opseg 0,4-2,3) i kod mešovito tipa 1,8cm (opseg 1,0-3,7). Veličina tumora se statistički značajno ne razlikuje prema nalazu histološkog tipa tumora ( $\chi^2=1,407$ ,  $p=0,495$ ).

Stepen Clark se ne razlikuje statistički značajno prema nalazu histološkog tipa tumora ( $\chi^2=1,465$ ,  $p=0,481$ ), kao ni stepen Breslow ( $\chi^2=1,025$ ,  $p=0,599$ ).

Ispitivanjem odnosa parametara tumorskog tkiva (veličina, Clark i Breslow stadijum) prema lokalizaciji promena, došli smo do rezultata koji su prikazani na tabeli 5.

Tabela 5. Parametri tumorskog tkiva prema lokalizaciji promena.

	Lokalizacija promena						p
	Glava i vrat	Leđa	Gornji ekstremitet	Donji ekstremitet	Prednja strana grudnog koša	Ano-genitalna regija	
Ukupan broj n (%)	9 (19,1)	12 (25,5)	9 (19,1)	9 (19,1)	5 (10,6)	3 (6,4)	
Veličina-Med (opseg) (cm)	1,5 (0,5-3,7)	1,55 (0,9-2,8)	1,6 (0,4-4,0)	1,2 (0,98-3,4)	1,0 (1,0-1,5)	2,3 (0,3-4,0)	0,716
Clark							
I n(%)	1 (11,1)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
III n(%)	0 (0)	3 (25,0)	3 (33,3)	4 (44,4)	4 (80,0)	3 (100,0)	0,037*
IV n(%)	2 (22,2)	9 (75,0)	5 (55,6)	2 (22,2)	0 (0)	0 (0)	
V n(%)	6 (66,7)	0 (0)	0 (0)	3 (33,3)	1 (20,0)	0 (0)	
Breslow							
I n(%)	1 (11,1)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	1 (20,0)	0 (0)	
II n(%)	0 (0)	1 (8,3)	1 (11,1)	2 (22,2)	0 (0)	2 (66,7)	
III n(%)	7 (22,2)	8 (66,7)	4 (44,4)	5 (55,6)	3 (60,0)	1 (33,3)	0,581
IV n(%)	1 (66,7)	3 (25,0)	2 (22,2)	2 (22,2)	1 (20,0)	0 (0)	
V n(%)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Medijana veličine tumora ne razlikuje se statistički značajno u odnosu na lokalizaciju tumorskih promena ( $\chi^2=2,893$ ,  $p=0,716$ ).

Stepen Clark se razlikuje statistički značajno prema lokalizaciji tumora ( $\chi^2=11,836$ ,  $p=0,037$ ). Učestalost V stepena Clark je statistički značajno učestalija na glavi i vratu u odnosu na druge lokalizacije ( $\chi^2=13,692$ ,  $p<0,001$ ).

Stepen Breslow se ne razlikuje statistički značajno prema lokalizaciji tumora ( $\chi^2=3,785$ ,  $p=0,581$ ).

Rezultati ispitivane korelacije između parametara tumorskog tkiva prikazani su na tabeli 6, kao i grafikonima 1 i 2.

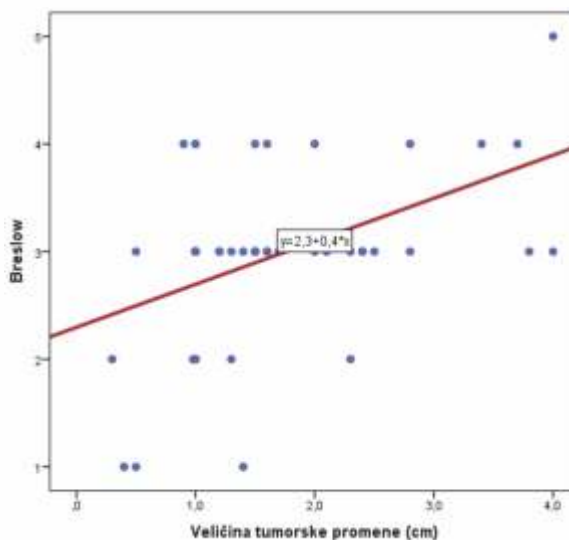
Tabela 6. Korelacija između parametara tumorskog tkiva.

Parametri	Korelacija	Clark	Breslow
Veličina	R	0,186	0,396
	P	0,210	0,006*
	N	47	47
Clark	R		0,372
	P		0,010*
	N		47

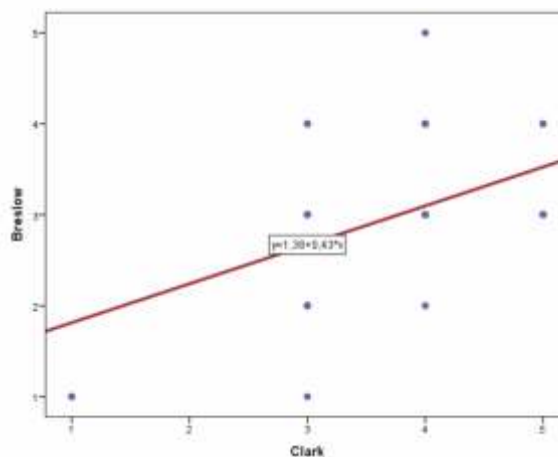
\*- statistički značajna povezanost

Između veličine tumorske promene i Breslow postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost ( $r=0,396$ ,  $p=0,006$ ) između Clark i Breslow takođe postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost ( $r=0,372$ ,  $p=0,010$ ).

Grafikon 1. Korelacija između veličine tumorskog tkiva i Breslow-a.



Grafikon 2. Korelacija između Breslow-a i Clark-a.



## DISKUSIJA

Učestalost malignog melanoma se povećava alarmantnom brzinom širom sveta u poslednjih 30-40 godina i nastavlja da raste. Osim medicinskog melanom kože ima i veliki društveno-socijalni značaj [56, 31]. On je najagresivniji, ali najređi maligni tumor kože. Od njega su neuporedivo češći maligni tumori epidermalnog porekla, pre svega bazocelularni, pa skvamocelularni karcinom [48]. U istraživanju Vančetović Mijović i dr. melanom je činio svega 5,31 % među svim ispitivanim malignitetima kože svih lokalizacija [67]. Od 1787. kada je dat prvi opis melanoma, poznavanje melanoma je napredovalo. Kasnije Clark uvodi anatomske nivoe invazije malignog melanoma kao prognostički faktor pacijentata sa niskim, srednjim, i visokim rizicima od umiranja od ove bolesti. Nakon toga, Breslow ukazuje da debljina primarnog tumora se može koristiti za dobijanje sličnih prognostičkih podataka [11, 16].

Savremena literatura navodi veću incidencu melanoma kod osoba muškog pola [54, 63]. Melanom svih lokalizacija je čak devet puta češći kod muškaraca [67], dok se slični podaci navode i kada su u pitanju samo melanomi kože glave i vrata [25]. Od ukupnog broja ispitanika u posmatranom periodu (2004-2017. god.) u našem istraživanju, procentualno više je bilo osoba muškog pola 31 (66%). U svom istraživanju

Balch nije našao povezanost pola sa debljinom melanoma [7]. Naša istraživanja pokazuju da se veličina tumora ne razlikuje statistički značajno prema polu. Kod muškaraca je medijana veličine melanoma 1,5cm kod žena 1,55cm. Verovatnoća za razvoj metastaze i udaljene metastaze nakon dijagnoze primarnog tumora je značajno veća kod muškaraca nego kod žena [46], što je prikazano i našom studijom gde je učestalost IV stepena Clark-a statistički značajno veća kod muškog pola 15 (48,4 %). Balch navodi da osobe sa Clark nivoom IV imaju petogodišnje preživljavanje 4 do 7% [4]. Iz ovoga se može zaključiti da se melanom češće javlja kod osoba muškog roda, kod kojih je veća verovatnoća razvoja metastaza.

Starenje, odnosno životna dob, je jedan od faktora rizika za nastanak kako melanoma, tako i karcinoma epidermalnog porekla. Bez obzira na različitu etiologiju, oba tipa starenja (intrinzičko i ekstrinzičko) imaju opšte fundamentalne molekularne mehanizme, udružene sa narušavanjem homeostaze kako kolagena, kao osnovne strukturne komponente derma, tako i melanocita i keratinocita. Najvažniji cilj ovakvih istraživanja je sveobuhvatno sagledavanje problema hronološkog starenja kože u svrhu prevencije pojave benignih, a naročito malignih tumora [42]. Prosečna starosna dob u našem istraživanju je bila  $68,5 \pm 14,6$  godina (najmlađi pacijent je imao 32, a najstariji 94 godina). I drugi autori, takođe, navode da se melanom češće javlja kod starijih osoba [25, 67]. Starosna dob ispitanika u našem istraživanju ne razlikuje se statistički značajno prema polu. Prekomerna izloženost UV zračenju je potvrđen faktor rizika za nastajanje melanoma kože a naročito njen kumulativni efekat [65]. Štetan uticaj UVA zračenja potvrđuju i eksperimentalni modeli na ženkama BALBc soja miševa, naročito onim koji nisu tretirani kremama sa zaštitnim faktorom [57]. Society of the Surgical Oncology (2003) prepoznaje starost kao značajan prognostički faktor melanoma koji se povezuje sa drugim varijablama poput debljine tumora, ulceracija, itd. Starije osobe u odnosu na mlađe imaju deblje melanome, dublje ulceracije [14]. Deblji melanomi predstavljaju biološku agresivnost lezija sa izraženijim vertikalnim u odnosu na radialni rast [17]. Jaka korelacija između debljine melanoma sa većim rizikom od regionalnih metastaza je demonstrirana u nekoliko studija [11, 12, 20, 33, 34, 69]. Objašnjenje češće prisutnih debljih melanoma kod starijih osoba u odnosu na mlađe je da se manje značaja pridaje promenama na koži i rane znake promena melanoma ne prijavljuju se na vreme dok se ne jave znaci uznapredovalog procesa kao što su ulceracije, vlaženje, krvarenje [9, 22].

U našem istraživanju veličina tumora je statistički značajno veća kada na liniji resekcije nema ostataka tumorskog tkiva ( $p=0,016$ ). Takođe, učestalost III stepena Breslow 24 (68,6%) statistički značajno veća kod tumora koji nisu imali ostatke tumorskog tkiva na liniji resekcije. Ovo upućuje da veći tumor zahteva širu eksciziju promene. U istraživanju Baron-a 1996. navodi se da je konzervativni pristup hirurškom lečenju melanoma razuman. Isto, svi lokalni recidivi su uspešno tretirani širom ekscizijom [68]. Hirurške smernice danas za adekvatnom ekscizijom su da se ukloni ceo melanom (melanoma in situ) sa 0,5cm margine u normalnu kožu koja okružuje melanom. Kod melanoma tanjeg od 1mm ili debljine 1mm dovoljna je ekscizija širine 1cm. Melanom debljine 1-2mm zahteva rub isečka 1-2 cm, dok je za melanom debljine 2-4mm prihvaćena širina rubnog isečka od 2cm, kao i kod bolesnika s primarnim tumorom debljim od 4mm [2, 40, 41]. U ovom trenutku, nije jasno kolika je potrebna širina margine za pacijente sa debelim melanoma

(preko 4 mm). Velike ekscizije melanoma stadijuma 3 i 4 lokaliziranih na licu su ponekad teško izvodive, pa se iz funkcijskih i estetskih razloga rubovi mogu smanjiti [43]. Danas se ovaj princip u lečenju melanoma primarno koristi kod bolesnika s dijagnozom melanoma in situ i tankim invazivnim melanomima [53]. U ranijim istraživanjima (Veronesi et al. 1988) se navodi da je dubina invazije u korelaciji sa rizikom od lokalnog recidiva i metastaza. Kod bolesnika s melanomom primećen je povećan rizik za razvitak novog primarnog melanoma, koji se prema nekim istraživanjima kreće od 1% do 8% [62]. Smatra se da bi genetski faktori mogli biti uzrok u određenom broju slučajeva melanoma koji se razvija ranije [35].

Superficialni i nodularni melanomi čine oko 65% i 20%, od svih primarnih melanoma [10]. U našem istraživanju najveću učestalost imaju nodularni melanomi 44 (93,6%) nakon toga akralni 2 (4,3%) a zatim superficialni melanomi 1 (2,1%). Nodularni melanom ima tendenciju da se brzo širi i na kraju metastazira u vitalnim organima [45]. Na šta upućuju rezultati ove studije gde nodularni melanom takođe u najvećem broju slučajeva dostiže nivo III i IV u odnosu na superficialni i akralni melanom. Metastatsko širenje moguće je limfnim putevima ili krvlju, a prve metastaze često se nalaze u regionalnim limfnim čvorovima. Kod hematogenog širenja najčešće su zahvaćeni jetra, pluća, mozak i kosti, prednja očna komora [64].

U našem istraživanju najveću učestalost imaju epiteloidni melanomi 36 (76,6%), nakon toga mešoviti melanomi 6 (12,8%) a zatim vretenasti 5 (10,6%). Veličina tumora se statistički značajno ne razlikuje prema nalazu histološkog tipa tumora. Stepen Clark i Breslow se ne razlikuju statistički značajno prema nalazu histološkog tipa tumora.

Lokalizacija melanoma može biti različita. Melanom je češći kod žena na nogama a kod muškaraca na leđima [15]. Osim efektom ultravioletnog zračenja ovo se može objasniti, delimično, razlikom u oblačenju između muškaraca i žena. Melanom je u populaciji do 40 godina češći na predelima povremeno izloženim suncu (trup ili donji ekstremiteti), dok je za muškarce i žene preko 60 godina, melanom najčešći na hronično izloženim mestima (glava i vrat) [72]. Melanomi glave i vrata su češći kod starije populacije [9]. U našem istraživanju melanom je najčešće lokalizovan na leđima 12 (25,5%), nakon toga na glavi i vratu 9 (19,1%), gornjim ekstremitetima 9 (19,1%), donjim ekstremitetima 9 (19,1%). U najmanjem procentu melanomi su lokalizovani na prednjoj strani grudnog koša 5 (10,6%), anogenitalnoj regiji 3 (6,4%). Melanom gornjih ekstremitet ima statistički bolji stopu preživljavanja od melanoma trupa [20, 39, 61]. Melanomi ekstremiteta imaju bolju prognozu od melanoma glave, vrata i trupa. 10-godišnja stopa preživljavanja u odnosu kada je primarni melanoma primećen na ekstremitetima je 90% u odnosu na 70% kada u melanom na trupu, glavi ili vratu [44, 58]. Poznato je da pacijenti sa melanomom glave ili vrata imaju znatno veće stope moždanih metastaza u poređenju sa onima sa ekstremiteta ili trupu [1]. Naši rezultati potvrđuju ove tvrdnje jer je učestalost V stepena Clark 6 (66,7%) statistički značajno veća kod melanoma lokalizovanih na glavi i vratu u odnosu na druge lokalizacije. Breslow and Wanbeo su pokazali da debljina tumora i Clark' nivoi su podudarni za nivo II and V ali ne za nivo III i IV gde je bilo velike varijacije u debljini tumora i stopi preživljavanja [12, 69]. U našem istraživanju veličina melanoma ne razlikuje se statistički značajno u odnosu na lokalizaciju javljanja.

Između veličine tumorske promene i Breslow stadijuma postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost.

Između Clark i Breslow takođe postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost ( $r=0,372$ ,  $p=0,010$ ). Preporučeno je da Clark stadijumi se koriste kao kriterijumi u AJCC staging system i da bude uključen u patološke izveštaje [5, 6, 38].

Debljina tumora, pol, anatomska lokacija, a nivo invazije su veoma značajni prognostički faktori sa čime je saglasna naša studija [27].

## ZAKLJUČAK

U skladu sa definisanim ciljevima izvedeni su sledeći zaključci: maligni melanom je češći kod muškaraca i generalno kod starijih osoba (prosečne starost od  $68.5 \pm 14.6$  godina), sa najčešćom lokalizacijom na leđima, zatim na glavi i vratu, gornjim i donjim ekstremitetima, najređe na pred-

njoj strani grudnog koša i anogenitalnoj regiji. Kod ovih ispitanika nađena je dublja invazija malignih melanocita (Clark IV), što sveukupno utiče na češću pojavu metastaza kod osoba muškog pola. Prosečna veličina tumora bila je oko 1,5 cm, bez polne predilekcije, statistički značajno veća u tumorima koji su u prvom aktu kompletno uklonjeni, što navodi na dodatni zaključak da veći tumori zahtevaju širu eksciziju. Maligni melanom je u skoro 94% slučajeva imao nodularni makroskopski oblik sa najdubljom invazijom potvrđenom gradiranjem po Clark-u i Breslow-u. U oko 3/4 svih slučajeva dominantan histološki tip bio je epiteloidni. Između veličine tumorske promene i dubine invazije postoji statistički značajna osrednja pozitivna korelacija, što navodi na zaključak da se Clark i Breslow mogu koristiti kao prognostički faktori jer su međusobno komparativni iako im različite studije daju različite prednosti u prognozi.

## LITERATURA

1. Anne M. Lachiewicz, MPH; Marianne Berwick, PhD, MPH; Charles L. Wiggins, PhD, MSPH; et al Nancy E. Thomas, MD, PhD Survival Differences Between Patients With Scalp or Neck Melanoma and Those With Melanoma of Other Sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program Arch Dermatol. 2008;144(4):515-521.
2. Akhtar S, Bhat W, Magdum A, et al. Surgical excision margins for melanoma in situ. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2014;67:320-323.
3. Baderca F, Vincze D, Balica N, Solovan C. Mucosal melanomas in the elderly: Challenging cases and review of the literature. Clin Interv Aging. 2014;9:929-937.
4. Balch A. Multifactorial Analysis of Melanoma: Prognostic Histopathological Features Comparing Clark's and Breslow's Staging Methods 1978 Vol. 188 \* No. 6 Ann. Surg. \*733-742.
5. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ et al. (2001a) Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 19:3635-48.
6. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 27: 6199-206.
7. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol. 2001 Aug 15; 19(16):3622-34.
8. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald E, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, Ding S, Cochran AJ, Eggermont AM, Flaherty KT, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. Ann Surg Oncol. 2013;20:3961-3968.
9. Ballantyne AJ. Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases. The American Journal of Surgery. 1970;120(4):425-431.
10. Barnhill RL, Mihm MC, Jr. The histopathology of cutaneous malignant melanoma. Semin Diagn Pathol. 1993; 10 (1):47-75.
11. Breslow A. Thickness, cross sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg 1970; 172(5): 902-8.
12. Breslow, A.: Tumor Thickness, Level of Invasion And Node Dissection In Stage I Cutaneous Melanoma. Ann. Surg., 182:572, 1975.
13. Breslow A, Cascinelli N, van der Esch EP, Morabito A. Stage I Melanoma of the limbs: assessment of prognosis by levels of invasion and maximum thickness. Tumori 1978; 64(3): 273-84.
14. Chao C, Martin RCG, Ross MI, et al. Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma. Ann Surg Oncol. 2004; 11: 259-264.
15. Chevalier V., Barbe C., Le Clainche A., Arnoult G., Bernard P., Hibon E. Comparison of anatomical locations of cutaneous melanoma in men and women: a population-based study in France. Br J Dermatol. 2014;171(3):595-601.
16. Clark WH Jr: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res 29: 705-727, 1969.
17. Clark, W. H., Ainsworth, A. M., Bernardino, E. A., et al.: The Developmental Biology Of Primary Human Malignant Melanoma. Semin. Oncol. 2:83, 1976.
18. Clark WH, Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. Hum Pathol 1986;17:443-450.
19. Clinical Practice Guidelines in Australia and New Zealand for the Management of Melanoma. 2010. <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/melanoma-guideline-nov08-v2.pdf>

20. Cohen, M. H., Ketcham, A. F., Felix, E. L., et al.: Prognostic Factors In Patients Undergoing Lymphadenectomy For Malignant Melanoma. *Ann Surg.*, 186:635, 1977.
21. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G. ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23 (7):vii86-91.
22. Evaluation of factors associated with skin self-examination. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8:971-97.
23. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010 Dec 15; 127(12):2893.
24. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
25. Filipović M, Filipović T, Mladenović J, Šulović N, Mijović M: Melanom glave i vrata - kliničke i patohistološke karakteristike. *Medicinski arhiv Kosova i Metohije*, 2012, 3-4, 50-55.
26. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988 Jun;124(6):869-71.
27. Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 1995; 75(10): 2484-91.
28. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Res.* 2008;18: 61.
29. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2010;46: 270-83.
30. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline-- Update 2012. *Eur J Cancer.* 2012;48: 2375-90. doi:10.1016/j.ejca.2012.06.013.
31. Gery P, Guy, Donatus U, Ekwueme, Florence K, Tangka, Lisa C, Richardson. Melanoma Treatment Costs A Systematic Review of the Literature, 1990-2011. *Am J Prev Med.* 2012;43(5):537-545.
32. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Månsson-Brahme E, Ingvar C, Ringborg U. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2011; 378(9803): 1635-42.
33. Hansen, M. G. and McCarten, A. B.: "Tumor Thickness And Lymphocyte Infiltration In Malignant Melanoma Of The Head And Neck. *Am. J. Surg.*, 128:557, 1974.
34. Holmes, E. C., Moseley, H. S., Morton, D. L., et al.: A Rational Approach To The Surgical Management Of Melanoma. *Ann. Surg.*, 186:481, 1977.
35. Jeannot J, Stam-Posthuma, Caroline van Duinen, Eric Scheffer, Jacqueline Vink, Wilma Bergman. Multiple primary melanomas. 2001;44: 22-27.
36. Jerant AF, Johnson JT, Sheridan CD, Caffrey TJ. Early detection and treatment of skin cancer. *Am Fam Physician.* 2000 Jul 15;62(2):357-68,375-6,381-2.
37. Kaddu S, Smolle J, Zenahlik P, Hofmann-Wellenhof R, Kerl H. Melanoma with benign melanocytic naevus components: reappraisal of clinicopathological features and prognosis. *Melanoma Res.* 2002;12: 271-8.
38. Karakousis CP, Emrich LJ, Rao U. Tumor thickness and prognosis in clinical stage I malignant melanoma. *Cancer.* 1989 Oct 1; 64(7):1432-6.
39. Knutson, C. O., Hori, J. M. and Spratt, J. S., Jr.: Melanoma. *Cur. Probl. Surg.*, December, 1971.
40. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:438-444.
41. Leilabadi SN, Chen A, Tsai S, et al. Update and review on the surgical management of primary cutaneous melanoma. *Healthcare.* 2014;2:234-249.
42. Leštarević S, Petrović A, Savić S, Mandić P, Mijović M, Vitković L: Histološke karakteristike intrizičnog starenja kože. *Praxis Medica* 2013; 42 (3), 67-72.
43. Lipozenčić J, Pašić A (2009) *Dermatološka onkologija*, prvo izdanje, Zagreb, Medicinska naklada.
44. Masback A, Olsson H, Westerdahl J, et al. Prognostic factors in invasive cutaneous malignant melanoma: a population-based study and review. *Melanoma Res.* 2001;11:435-445.
45. Mehmet Ali Erkurt, Ismet Aydogdu, Irfan Kuku, Emin Kaya, Yalcin Basaran Nodular melanoma presenting with rapid progression and widespread metastases: a case report *J Med Case Reports.* 2009; 3: 50.
46. Mervic. Time Course and Pattern of Metastasis of Cutaneous Melanoma Differ between Men and Women Published: 2012;7;32955.
47. Meyle KD, Guldberg P. Genetic risk factors for melanoma. *Hum Genet.* 2009;126 (4):499-510.
48. Mijović M, Mitić N, Đerković B, Filipović M, Savić S, Leštarević S, Ilić A: Morfološko-kliničke karakteristike karcinoma kože glave epidermalnog porekla. *Praxis Medica* 2015; 44 (1), 79-90.
49. Miljuš D, Živković S, Perišić S. Cancer Incidence and mortality in central Serbia. Report of the Cancer registry of central Serbia Department for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanović Batut" 2010.
50. Moan J, Grigalavicius M, Baturaite Z, Dahlback A, Juzeniene A. The relationship between UV exposure and incidence of skin cancer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;31(1):26-35.

51. Mocellin S, Verdi D, Nitti D. DNA repair gene polymorphisms and risk of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Carcinogenesis*. 2009;30(10):1735-4343.
52. Morton DL, Davtyan DG, Wanek LA, Foshag U, Cochran AJ. Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness. *Cancer* 1993; 71(11): 3737-43.
53. Rigel DS, et al (2011) *Cancer of the skin 2-nd ed.*, New York, Elsevier.
54. Røksahm T. E., Bergva G., Hestvik U. E., and Møller B. Sex differences in rising trends of cutaneous malignant melanoma in Norway, 1954-2008. *Melanoma Res.* 2013;23:70-78.
55. Robyn Lucas, Tony McMichael, Wayne Smith, Bruce Armstrong. Environmental Burden of Disease Series, Solar Ultraviolet Radiation. Global burden of disease from solar ultraviolet radiation. Environmental burden of disease series; 13. World Health Organization 2006.
56. Sabine Fischbeck, Barbara H. Imruck, Maria Blettner, Veronika Weyer, Harald Binder, Sylke R. Zeissig, Katharina Emrich. Psychosocial Care Needs of Melanoma Survivors: Are They Being Met? *PLoS One*. 2015; 10(8): e0132754.
57. Savić S, Mijović M, Ilić A, Mandić P, Đerković B: Ultravioletno A zračenje i fotostarenje kože miševa. *Praxis Medica*, 2017; 46 (1-2), 1-7.
58. Schuchter L, Schultz DJ, Synnestvedt M, et al. A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. The Pigmented Lesion Group. *Ann Intern Med.* 1996;125:369-375.
59. Sharpless SM, Das Gupta TK. Surgery for metastatic melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998; 14(4): 311-8.
60. Shors AR, Kim S, White E i sur. Dysplastic naevi with moderate to severe histological dysplasia: a risk factor for melanoma. *Br J Dermatol.* 2006; 155 (5):988-93.
61. Smith, J. L.: *Histopathology And Biologic Behavior Of Malignant Melanoma In Neoplasms Of The Skin And Malignant Melanoma*. Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1976.
62. Stam- Posthuma JJ, Van Duinen C, Scheffer E et al. (2001) Multiple primary melanomas. *J Am Acad Dermatol* 44:22.
63. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER\*Stat Database: Mortality—All COD, Aggregated With State, Total U.S. (1990-2010) <Katrina/Rita Population Adjustment>, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2013.
64. Šitum M. Melanom (2014). U: Basta-Juzbašić A (Ur.) *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada, str 687-703.
65. Tatalovich Z, Wilson JP, Mack T, Yan Y, Cockburn M. The objective assessment of lifetime cumulative ultraviolet exposure for determining melanoma risk. *J Photochem Photobiol B.* 2006 Dec 1;85(3):198-204. Epub 2006 Sep 11.
66. Thomas NE, Groben P. Invasive superficial spreading melanomas arising from clinically normal skin. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51: 466-70.
67. Vančetović Mijović M., Mitić N., Vukićević D., Dolićanin Z., Đerković B.: Histopatološke i kliničko-morfološke karakteristike malignih tumora kože. *Praxis Medica*, 2009; 37 (1-2), 85-92.
68. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, et al.: Current therapy of cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg* 105 (5): 1774-99; 1800-1, 2000.
69. Wanebo, H. J., Fortner, J. G., Woodruff, J., et al.: Selection Of The Optimum Surgical Treatment Of Stage I Melanoma by Depth Of Microinvasion: Use Of The Combined Microstage Technique (Clark-Breslow). *Ann. Surg.*, 182:302, 1975.
70. Weir HK, Marrett LD, Cokkinides V, Barnholtz-Sloan J, Patel P, Tai E, et al. Melanoma in adolescents and young adults (ages 15-39 years): United States, 1999-2006. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5) Suppl 1:538-49.
71. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control.* 2001; 12 (1):69-82.
72. Youl PH, Youlden DR, Baade PD. Changes in the site distribution of common melanoma subtypes in Queensland, Australia over time: implications for public health campaigns. *Br J Dermatol.* 2013;168:136-144.



# ISPITIVANJE UTICAJA KARAKTERISTIKA TEGOBA, DUŽINE VREMENA PROTEKLOG OD INFARKTA MIOKARDA I KOMORBIDITETA NA KVALITET ŽIVOTA OBOLELIH OD INFARKTA MIOKARDA

KORESPONDENT

Ljiljana Kulić  
Medicinski fakultet  
Univerziteta u Prištini  
Kosovska Mitrovica, Srbija  
ljiljana.kulic@yahoo.com

## AUTORI

Ljiljana Kulić<sup>1</sup>, Milica Vujović<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>2</sup> Klinički centar Podgorica, Crna Gora

## SAŽETAK

**Uvod:** Akutni infarkt miokarda je česta i urgentna bolest sa potencijalno lošom prognozom i ispitivanje kvaliteta života obolelih i svih faktora koji utiču na njega je veoma značajno.

**Cilj rada** je ispitivanje uticaja karakteristika tegoba, dužine vremena proteklog od infarkta miokarda i komorbiditeta na kvalitet života bolesnika sa infarktom miokarda.

**Metod rada** u cilju procene uticaja akutnog infarkta miokardana kvalitet života bolesnika sprovedeno je retrospektivno-prospektivno istraživanje, dizajnirano kao studija preseka. U istraživanju su korišćeni: sociodemografski upitnik, upitnik za procenu zdravstvenog stanja, komorbiditeta i karakteristikategoba obolelih i Short Form 36 Health Survey - SF-36. Statistička analiza podataka je urađena pomoću SPSS softverskog statističkog programa.

**Rezultati:** Studijom je obuhvaćeno 175 ispitanika, i to 113 (64,6%) muškaraca i 62 (35,4%) žene. U odnosu na vreme postavljanja dijagnoze AIM kod 29,7% ispitanika dijagnoza je postavljena u poslednjih mesec dana, dok u preostalih 70,3% dijagnoza je postavljena u poslednjih godinu dana do mesec dana. Najveći broj ispitanika (68,6%) je osetio jak bol pre javljanja u zdravstvenu ustanovu za lečenje, kardiovaskularni komorbiditet ima 63,4% ispitanika i najveći broj ispitanika (83,4%) ima dijagnostikovanu arterijsku hipertenziju. Fizičko funkcionisanje (65,48:81,42) ( $t=-6,841$ ;  $p=0,001$ ), ograničenje zbog fizičkog zdravlja (51,44:76,62) ( $t=-7,364$ ;  $p=0,001$ ), prisustvo telesnih bolova (35,88:57,05) ( $t=-7,943$ ;  $p=0,001$ ), opšte zdravlje (59,04:75,75) ( $t=-7,277$ ;  $p=0,001$ ), vitalnost (52,78:56,99) ( $t=-4,796$ ;  $p=0,001$ ), socijalno funkcionisanje (39,42:63,31) ( $t=-7,099$ ;  $p=0,001$ ), ograničenje zbog emocionalnih problema (33,97:61,51) ( $t=-6,693$ ;  $p=0,001$ ) i duševno zdravlje (36,69:53,97) ( $t=-7,714$ ;  $p=0,001$ ) su domeni u kojima je prisutna visoka statistički značajna razlika u srednjim vrednostima između grupa ispitanika u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze, pri čemu su statistički značajno boljeg kvaliteta zdravlja ispitanici kod kojih je dijagnoza postavljena u zadnjih godinu do mesec dana u odnosu na ispitanike kod kojih je dijagnoza postavljena u poslednjih mesec dana. Kada je u pitanju zajednička mera telesnog zdravlja i duševnog zdravlja, grupa ispitanika kod kojih je dijagnoza postavljena u poslednjih godinu dana je takođe pokazala statistički značajno bolje rezultate u odnosu na ispitanike kod kojih je dijagnoza AIM postavljena u poslednjih mesec dana ( $t=-4,152$ ;  $p=0,001$ ;  $t=-7,147$ ;  $p=0,001$ ).

**Diskusija:** Kvalitet života u vezi sa zdravljem značajno niži kod ispitanika kojima je dijagnoza AIM postavljena u poslednjih mesec dana u odnosu na ispitanike kojima je dijagnoza postavljena u poslednjih godinu do mesec dana i između grupa ispitanika različitog pola nema statistički značajne razlike ni u jednom od domena kvaliteta života u vezi sa zdravljem. Kada je u pitanju starost ispitanika HRQOL je značajno veći u svim domenima fizičkog i psihičkog zdravlja u mlađoj grupi ispitanika.

**Zaključak:** Infarkt miokarda utiče na kvalitet života obolelih, koji je značajno bolji kod ispitanika mlađe starosne dobi u odnosu na starije ispitanike, a ne razlikuje se u odnosu na pol. Kvalitet života obolelih od infarkta miokarda se razlikuje u odnosu na vreme proteklo od infarkta miokarda i ispitanici kod kojih je dijagnoza AIM postavljena pri prijemu u bolnicu i to u poslednjih mesec dana, imaju značajno lošiji kvalitet života u odnosu na ispitanike kod kojih je dijagnoza AIM poznata od ranije, u poslednjih godinu do mesec dana. Kvalitet života bolesnika sa infarktom miokarda je lošiji ukoliko su tegobe izraženije i postoji komorbiditet.

**Ključne reči:** kvalitet života, infarkt miokarda, komorbiditet

## EXAMINATION OF THE IMPACT OF CHARACTERISTICS OF THE HEALTH ISSUES, LENGTH OF TIME SINCE THE MYOCARDIAL INFARCTION AND COMORBIDITY TO THE QUALITY OF LIFE OF DISEASED OF MYOCARDIAL INFARCTION

Ljiljana Kulić<sup>1</sup>, Milica Vujović<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>2</sup> Clinical Center Podgorica, Montenegro

### SUMMARY

**Introduction:** Acute myocardial infarction is a common and urgent disease with potentially poor prognosis, so the examination of the quality of life of diseased and all factors that affect it are very important.

**Objective** of the paper is to examine the impact of the characteristics of the health issues, the length of time since the myocardial infarction as well as the comorbidity to the quality of life of diseased of myocardial infarction.

**Methods:** In order to assess the impact of acute myocardial infarction on the quality of life of diseased, a retrospective-prospective study was conducted, designed as a cross sectional study. The following was used during the research: socio-demographic questionnaire, questionnaire for assessment of health status, comorbidity and characteristics of health issues of patients and Short Form 36 Health Survey, i.e. SF-36. Statistical analysis of data was made using the SPSS software statistical program.

**Results:** The study covered 175 subjects, of which 113 (64.6%) were male and 62 (35.4%) female. In relation to the time of diagnosis of AMI in 29.7% of subjects, the diagnosis was set in the last month, while in the remaining 70.3% it was diagnosed in the last year to a month. The highest number of respondents (68.6%) felt a strong pain before reporting to a health institution for treatment, 63.4% of the respondents had cardiovascular comorbidity and the highest number of respondents (83.4%) has diagnosed arterial hypertension. Physical functioning (65.48: 81.42) ( $t = -6.841$ ;  $p = 0.001$ ), limitation due to physical health (51.44: 76.62) ( $t = -7.364$ ;  $p = 0.001$ ), the presence of bodily pains (35.88: 57.05) ( $t = -7.943$ ;  $p = 0.001$ ), general health (59.04: 75.75) ( $t = -7.277$ ;  $p = 0.001$ ), vitality (52.78: 56.99) ( $t = -4.796$ ;  $p = 0.001$ ), social functioning (39.42: 63.31) ( $t = -7.099$ ;  $p = 0.001$ ), limitation due to emotional problems (33.97: 61.51) ( $t = -6.693$ ;  $p = 0.001$ ) and mental health (36.69: 53.97) ( $t = -7.714$ ;  $p = 0.001$ ) are domains in which there is a high statistically significant difference in mean values between groups of subjects compared to the time of diagnosis, whereby respondents which diagnosis was set in the last year to a month have statistically significantly better quality of health compared to those which diagnosis was set in the last month. When it comes to a common measure of physical health and mental health, a group of subjects diagnosed in the last year to a month also showed statistically significantly better results than respondents in whom AMI diagnosis was found in the last month ( $t = -4.152$ ;  $p = 0.001$ ;  $t = -7.147$ ;  $p = 0.001$ ).

**Discussion:** The quality of life related to health is significantly lower in subjects diagnosed with AMI in the last month compared to respondents who have been diagnosed in the last year to a month and between groups of subjects of different sexes there is no statistically significant difference in any of the quality life domains related to health. When it comes to the age of respondents, HRQOL is significantly higher in all domains of physical and mental health in the younger group of respondents.

**Conclusion:** Myocardial infarction affects the quality of life of the diseased, which is significantly better in the younger age group compared to the older respondents, and does not differ in relation to gender. The quality of life of patients with myocardial infarction differs in relation to the time since myocardial infarction and those diagnosed with AMI during the reception to the hospital in the last month have significantly lower quality of life compared to subjects with AMI diagnosed in the last year to a month. The quality of life of patients with myocardial infarction is worse if the health issues are more expressed and there is comorbidity.

**Keywords:** quality of life, myocardial infarction, comorbidity.



## UVOD

Akutni infarkt miokarda je česta i urgentna bolest sa potencijalno lošom prognozom. Mortalitet je najveći prvih sati posle početka bolesti, pre nego što bolesnik dođe do lekara i kreće se od 30-50%. Smrtnost u toku hospitalizacije je oko 10-15%, a u toku prve godine još 5-10%. Kako najviše pogađa muškarce u radnom dobu života, između 45-55 godine, ima ne samo medicinski već i socijalni značaj (1). Pravilnom procenom kvaliteta života postiže se olakšan izbor prioriteta u planiranju terapijskih protokola, brža i kvalitetnija komunikacija između lekara i pacijenata, jednostavno uočavanje potencijalnih problema pacijenata, najprecizniji način da se otkrije koliko su realna očekivanja pacijenata od lečenja, praćenja kvaliteta nege koja je pružena pacijentima, najbolja mera praćenja promena u toku lečenja i ishoda ukupnog lečenja.

## CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je ispitivanje uticaja karakteristika tegoba, dužine vremena proteklog od infarkta miokarda i komorbiditeta na kvalitet života bolesnika sa infarktom miokarda.

## MATERIJAL I METODE

U cilju procene uticaja akutnog infarkta miokarda (AIM) na kvalitet života bolesnika sprovedeno je retrospektivno-prospektivno istraživanje, dizajnirano kao studija preseka. Obuhvaćeno 175 ispitanika, kriterijumi za uključivanje su bili: postavljena dijagnoza infarkta miokarda u poslednjih godinu dana i usmena saglasnost pacijenata da učestvuju u istraživanju, a kriterijumi za isključivanje su bili: ispitanici sa dijagnozom AIM postavljenom pre više od godinu dana i ukoliko su odbili da učestvuju u istraživanju. Ispitanicima su objašnjeni ciljevi i svrha istraživanja, garantovana privatnost kroz njihovo anonimno i dobrovoljno učešće. Istraživanje je sprovedeno u Internističkoj ambulanti Kliničko-bolničkog centra u Podgorici i Domu zdravlja u Podgorici, pri dolasku pacijenata na kontrolne preglede, u periodu od 3 meseca, od novembra 2015. do februara 2016. godine. U istraživanju su korišćeni: sociodemografski upitnik, upitnik za procenu zdravstvenog stanja, komorbiditeta i karakteristika tegoba obolelih i Short Form 36 Health Survey-SF-36. Sociodemografski upitnik je dizajniran za potrebe ovog istraživanja i sadrži pitanja koja se odnose na karakteristike ispitanika (pol, godine starosti, bračno stanje, mesto stanovanja). Upitnik za procenu zdravstvenog stanja, komorbiditeta i karakteristika tegoba obolelih od AIM bio je sastavljen od 20 pitanja zatvorenog tipa (način ishrane, bavljenje fizičkom aktivnošću, konzumiranje alkohola i duvana, informisanosti o svojoj bolesti, vremenu postavljanja dijagnoze, karakteristikama bola u grudima, drugim kardiovaskularnim komorbiditetima, redovnosti odlazaka na kontrolu i uzimanja terapije i odlascima na rehabilitaciju). Short Form 36 Health Survey - SF-36 je najčešće korišćen opšti upitnik za procenu kvaliteta života obolelih i namenjen samoproceni psihičkog i fizičkog zdravlja i socijalnog funkcionisanja. Ima 36 pitanja, od kojih su 35 pitanja grupisana u osam oblasti: 1. fizičko funkcionisanje (PF - physical functioning) sastoji se iz 10 komponenti; 2. ograničenja zbog fizičkih poteškoća (RP - role limitation due to emotional pro-

blems) 4 komponente; 3. ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (RE - role limitation due to emotional problems), 3 komponente; 4. socijalno funkcionisanje (SF - social functioning), 2 komponente; 5. psihičko zdravlje (MH - mental health), 5 komponenti, 6. vitalnost i energija (VE - vitality/energy), 4 komponente; 7. telesni bolovi (BP - bodily pain), 2 komponente; i 8. percepcija zdravlja (GH - general health perception), 5 komponenti. Samo jedno pitanje se odnosi na promenu zdravlja u odnosu na godinu koja je prethodila istraživanju, tj. da li je sadašnje zdravlje bolje, isto ili lošije. Za svaki od osam domena ukupan skor se kreće od 0 do 100 bodova (procenata), pri čemu 0 predstavlja veoma nizak kvalitet života vezan za taj domen, a 100 predstavlja veoma pozitivan odgovor i visok nivo kvaliteta života. Osim navedenih osam mera zdravlja moguće je izračunati zajedničke mere telesnog zdravlja (PCS - Physical Component Summary) i duševnog zdravlja (MCS - Mental Component Summary), pri čemu se pravi jasna podela navedenih osnovnih domena na dve grupe - telesnu komponentu i duševnu komponentu. U najvećem broju slučajeva, za svaki domen posebno rezultat od 0-33% označava loš kvalitet života, 33-66% dobar kvalitet života, dok 66-100% je kategorija koja označava da je kvalitet života odličan i na najvišojem nivou. Skoriranje odgovora je u rasponu od 0 do 100 i računa se za svaku oblast, pri čemu veći skor indikuje bolji kvalitet života u vezi sa zdravljem. U našem istraživanju korišćena je lingvistički validirana verzija upitnika, prevedena na srpski jezik. Statistička analiza podataka je urađena pomoću SPSS softverskog statističkog programa. Od neparametrijskih statističkih testova koristi se Hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) test, a od parametrijskih testova koristi se t test nezavisnih uzoraka. Razlika na nivou verovatnoće  $p < 0,05$  smatra se statistički značajnom, a verovatnoća  $p < 0,01$  smatra se visoko statistički značajnom. Rezultati su prikazani u vidu tabela i grafikona.

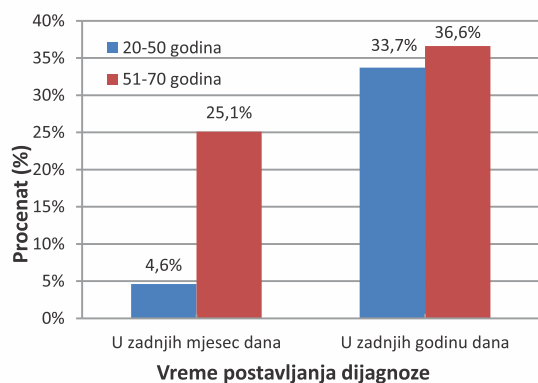
## REZULTATI

Studijom je obuhvaćeno 175 ispitanika starosti od 20 i više godina među kojima najveći broj ispitanika (61,7%) pripada starosnoj grupi od 51-70 godina, dok preostalih 38,3% ispitanika pripada mlađoj starosnoj grupi od 20-59 godina, a prosečna starost ispitanika je 53,12 godina. Među ispitanicima je bilo bilo 113 (64,6%) muškaraca i 62 (35,4%) žene. Kada je u pitanju učestalost postojanja stresa, nešto više od polovine ispitanika (51,4%) je izjavilo da je često pod stresom i oseća nervozu. Značajno je veći broj ispitanika starije dobi koji su često pod stresom (35,4%), u odnosu na mlađu grupu (16%) ( $\chi^2=4,037$ ;  $p=0,045$ ). Osobe muškog pola su češće pod stresom (34,3%) u odnosu na osobe ženskog pola (17,1%), ali razlika između ispitanika različitog polanije statistički značajna (Tabela 1).

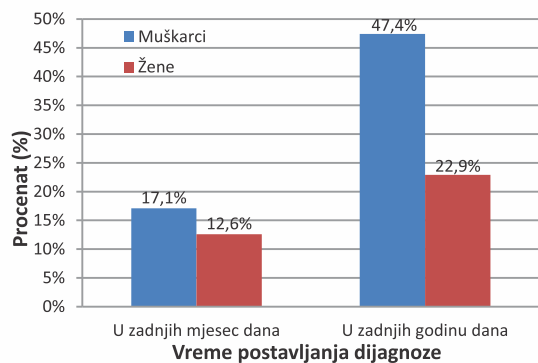
Tabela 1. Podaci dobijeni anketom o subjektivnom osećaju postojanja nerвозe u odnosu na pol i starost ispitanika.

Socio-demografske karakteristike ispitanika	Da li ste pod stresom? Broj (%)		$\chi^2$	P
	Da	Ne		
Starost 20-50 godina 51-70 godina	28 (16) 62 (35,4)	39 (22,3) 46 (26,3)	4,037	0,045
Pol Muškarci Žene	60 (34,3) 30 (17,1)	53 (30,3) 32 (18,3)	0,356	0,551

Grafikon 1 nam pokazuje vreme postavljanja dijagnoze AIM i u 29,7% ispitanika dijagnoza je postavljena u poslednjih mesec dana, dok u preostalih 70,3% dijagnoza je postavljena u poslednjih godinu dana do mesec dana. Statistički značajno je veći broj ispitanika starije dobi kod kojih je dijagnoza postavljena u zadnjih godinu dana (36,6%), u odnosu na mlađu grupu ispitanika (33,7%) ( $x^2=16,422$ ;  $p=0,001$ ) (Grafikon 1). Kada su u pitanju ispitanici ženskog pola nije uočena statistički značajna razlika u pogledu vremena postavljanja dijagnoze (Grafikon 2).



Grafikon 1. Vreme postavljanja dijagnoze AIM u odnosu na starost ispitanika ( $x^2=16,422$ ;  $p=0,001$ ).



Grafikon 2. Vreme postavljanja dijagnoze AIM u odnosu na pol ispitanika ( $x^2=1,530$ ;  $p=0,216$ ).

Podaci o vremenu pojave prvih simptoma bolesti u odnosu na pol i starost ispitanika prikazani na Tabeli 2 nam pokazuju da je 29,7% ispitanika prve simptome AIM osetilo u zadnjih mesec dana, dok je 70,3% prve simptome osetilo pre toga. Značajno je veći broj ispitanika starije dobi (25,1%) koji su prve simptome osetili u zadnjih mesec dana, u odnosu na ispitanike mlađe dobi (4,6%) ( $x^2=16,422$ ;  $p=0,001$ ). Značajna razlika između ispitanika različitog pola nije uočena u pogledu vremena pojave prvih simptoma bolesti (Tabela 2).

Tabela 2. Podaci dobijeni anketom o subjektivnom osećaju postojanja nerveze u odnosu na pol i starost ispitanika.

Socio-demografske karakteristike ispitanika	Kada ste prvi put osetili simptom bolesti? Broj (%)		$\chi^2$	P
	Pre poslednjih mesec dana	U zadnjih mese dana		
Starost				
20-50 godina	59 (33,7)	8 (4,6)	16,422	0,001
51-70 godina	64 (36,6)	44 (25,1)		
Pol				
Muškarci	83 (47,4)	30 (17,1)	1,530	0,216
Žene	40 (22,9)	22 (12,6)		

Najveći broj ispitanika (68,6%) je osetio jak bol pre javljanja u zdravstvenu ustanovu za lečenje, dok preostalih 31,4% ispitanika nije osetio jak bol. Značajno je veći broj starijih ispitanika (25,7%) koji nisu osetili jak bol u odnosu na mlađe ispitanike (5,7%) ( $x^2=13,720$ ;  $p=0,001$ ). Kada je u pitanju pol, veći je broj ispitanika muškog pola koji su osetili jak bol pre javljanja u zdravstvenu ustanovu (46,3%) u odnosu na ispitanike ženskog pola (22,3%), međutim ta razlika nije statistički značajna (Tabela 3).

Tabela 3. Podaci dobijeni anketom o jačini bola u odnosu na pol i starost ispitanika.

Socio-demografske karakteristike ispitanika	Da li ste osetili jak bol u grudima javljanja u našu ustanovu? Broj (%)		$\chi^2$	P
	Da	Ne		
Starost				
20-50 godina	57 (32,6)	10 (5,7)	13,722	0,001
51-70 godina	63 (36)	45 (25,7)		
Pol				
Muškarci	81 (46,3)	32 (18,3)	1,431	0,232
Žene	39 (22,3)	23 (13,1)		

Kada su u pitanju karakteristike bola kod 66,3% ispitanika bol se javio pri fizičkom naporu, a kod 33,7% bol se javio pri mirovanju, između grupa ispitanika (u odnosu na starost i pol) ne postoji statistički značajna razlika (Tabela 4).

Tabela 4. Podaci dobijeni anketom o karakteristikama bola - bol pri fizičkom naporu ili mirovanju u odnosu na pol i starost ispitanika.

Socio-demografske karakteristike ispitanika	Da li ste osetili jak bol u grudima javljanja u našu ustanovu? Broj (%)		$\chi^2$	P
	Bol pri fizičkom naporu	Bol pri mirovanju		
Starost				
20-50 godina	48 (27,4)	19 (10,9)	1,394	0,238
51-70 godina	68 (38,9)	40 (22,9)		
Pol				
Muškarci	79 (45,1)	34 (19,4)	1,876	0,171
Žene	37 (21,1)	25 (14,3)		

Najveći broj ispitanika (68%) je svoj bol ocenio sa ocenom od 7 do 10 tj. kao jak bol, 22,3% ispitanika je bol ocenio kao srednje jak bol, dok je najmanji broj (9,7%) svoj bol ocenio sa ocenom 0-3 što se opisuje kao blagi bol. Statistički značajna razlika između grupa ispitanika je uočena kako u pogledu starosti ( $x^2=14,929$ ;  $p=0,001$ ), tako i u pogledu pola ( $x^2=7,107$ ;  $p=0,029$ ). Stariji ispitanici su u značajno većem procentu svoj bol opisali kao srednje jak (17,7%) ili jak (35,4%), u odnosu na grupu mlađih ispitanika (4,6%; 32,6%). Ispitanici muškog pola su u značajno većem procentu svoj bol opisali kao jak (45,7%) u odnosu na ispitanike ženskog pola (22,3%) (Tabela 5).

Tabela 5. Podaci dobijeni anketom o nivou jačine bola u odnosu na pol i starost ispitanika.

Socio-demografske karakteristike ispitanika	Ocena jačine bola Broj (%)			$\chi^2$	P
	Blagi bol (0-3)	Srednje jak bol (4-6)	Jak bol (7-10)		
Starost					
20-50 godina	2 (1,1)	8 (4,6)	57 (32,6)	14,929	0,001
51-70 godina	15 (8,6)	31 (17,7)	62 (35,4)		
Pol					
Muškarci	6 (3,4)	27 (15,4)	80 (45,7)	7,107	0,029
Žene	11 (6,3)	12 (6,9)	39 (22,3)		

Kardiovaskularni komorbiditet ima 63,4% ispitanika. Statistički značajno ( $\chi^2=9,404$ ;  $p=0,002$ ) je veći broj ispitanika starije dobi (44,6%) koji imaju još neko oboljenje kardiovaskularnog sistema, za razliku od grupe mlađih ispitanika (18,9%). Kada je u pitanju pol, među ispitanicima različitog pola nije uočena statistički značajna razlika u pogledu postojanja još nekog oboljenja kardiovaskularnog sistema, iako je broj muškaraca koji imaju još neko oboljenje (40%) veći od broja žena (23,4%) (Tabela 6).

**Tabela 6.** Podaci dobijeni anketom o kardiovaskularnim komorbiditetima u odnosu na pol i starost ispitanika.

Socio-demografske karakteristike ispitanika	Da li imate još neko oboljenje kardiovaskularnog sistema? Broj (%)		$\chi^2$	P
	Da	Ne		
Starost				
20-50 godina	33 (18,9)	34 (19,4)	9,404	0,002
51-70 godina	78 (44,6)	30 (17,1)		
Pol				
Muškarci	70 (40)	43 (24,6)	0,302	0,583
Žene	41 (23,4)	21 (12)		

Najveći broj ispitanika (83,4%) ima dijagnostikovanu arterijsku hipertenziju, dok preostalih 16,6% ispitanika nema problema sa povišenim krvnim pritiskom. Između dve starosne grupe ispitanika uočena je visoka statistički značajna razlika ( $\chi^2=56,031$ ;  $p=0,001$ ) u pogledu postojanja povišenog krvnog pritiska, pri čemu stariji ispitanici (61,7%) u značajno većem broju imaju povišen arterijski krvni pritisak u odnosu na mlađu grupu ispitanika (21,7%). Statistički značajna razlika u postojanju arterijske hipertenzije nije uočena između grupa različitog pola, iako je uočljivo da ispitanici muškog pola u većem procentu imaju arterijsku hipertenziju (53,1%) u odnosu na ispitanike ženskog pola (30,3%) (Tabela 7).

**Tabela 7.** Podaci dobijeni anketom o postojanju hipertenzije u odnosu na pol i starost ispitanika.

Socio-demografske karakteristike ispitanika	Da li imate dijagnozu arterijske hipertenzije? Broj (%)		$\chi^2$	P
	Da	Ne		
Starost				
20-50 godina	38 (21,7)	29 (16,6)	56,031	0,001
51-70 godina	108 (61,7)	0 (0)		
Pol				
Muškarci	93 (53,1)	20 (11,4)	0,293	0,588
Žene	53 (30,3)	9 (5,1)		

Od ukupnog broja ispitanika samo 26,3% redovno kontroliše krvni pritisak, dok preostalih 73,7% retko mjeri krvni pritisak. Mlađi ispitanici u većem broju redovno kontrolišu krvni pritisak (16,6%), za razliku od starije grupe ispitanika od kojih samo 9,7% redovno kontroliše krvni pritisak, razlika između mlađe i starije grupe ispitanika je visoko statistički značajna ( $\chi^2=16,188$ ;  $p=0,001$ ). Muškarci češće kontrolišu krvni pritisak (17,7%) u odnosu na žene (8,6%), međutim razlika nije statistički značajna (Tabela 8).

**Tabela 8.** Podaci dobijeni anketom o kontrolisanju krvnog pritiska u odnosu na pol i starost ispitanika.

Socio-demografske karakteristike ispitanika	Da li redovno kontrolirate krvni pritisak? Broj (%)		$\chi^2$	P
	Retko	Redovno		
Starost				
20-50 godina	38 (21,7)	29 (16,6)	16,188	0,001
51-70 godina	91 (52)	17 (9,7)		
Pol				
Muškarci	82 (46,9)	31 (17,7)	0,217	0,641
Žene	47 (26,9)	15 (8,6)		

Od ukupnog broja ispitanika redovno na kontrole dolazi 78,3% ispitanika, a terapiju redovno uzima 97,1% ispitanika. Između grupa ispitanika (u odnosu na starost i pol) nije uočena statistički značajna razlika u pogledu redovnog dolaska na kontrole ili redovnog uzimanja terapije (Tabela 9 i 10).

**Tabela 9.** Podaci dobijeni anketom o redovnom dolasku na kontrole u odnosu na pol i starost ispitanika.

Socio-demografske karakteristike ispitanika	Da li redovno dolazite na kontrole? Broj (%)		$\chi^2$	P
	Da	Ne		
Starost				
20-50 godina	56 (32)	11 (6,3)	1,792	0,181
51-70 godina	81 (46,3)	27 (15,4)		
Pol				
Muškarci	86 (49,1)	27 (15,4)	0,891	0,345
Žene	51 (29,1)	11 (6,3)		

**Tabela 10.** Podaci dobijeni anketom o redovnom korišćenju terapije u odnosu na pol i starost ispitanika.

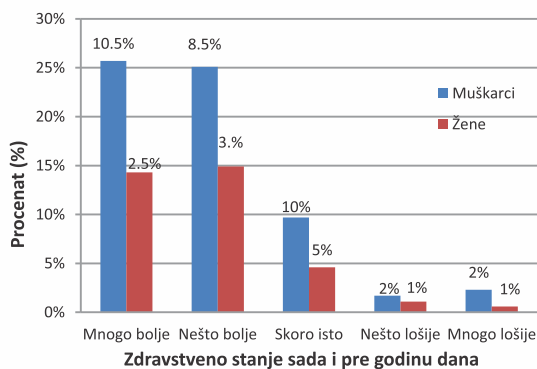
Socio-demografske karakteristike ispitanika	Da li redovno koristite terapiju? Broj (%)		$\chi^2$	P
	Da	Ne		
Starost				
20-50 godina	66 (37,7)	1 (0,6)	0,728	0,393
51-70 godina	104 (59,4)	4 (2,3)		
Pol				
Muškarci	110 (62,9)	3 (1,7)	0,047	0,828
Žene	60 (34,3)	2 (1,1)		

Na rehabilitaciju nakon infarkta miokarda išlo je 69,7% ispitanika. Veći je procenat starijih ispitanika u odnosu na mlađe (43,4:26,3%), i muškaraca u odnosu na žene (45,7:24%) koji su odlazili na rehabilitaciju, ali razlika nije statistički značajna (Tabela 11).

**Tabela 11.** Podaci dobijeni anketom o odlasku na rehabilitaciju nakon infarkta miokarda u odnosu na pol i starost ispitanika.

Socio-demografske karakteristike ispitanika	Da li ste išli na rehabilitaciju nakon infarkta miokarda? Broj (%)		$\chi^2$	P
	Da	Ne		
Starost				
20-50 godina	46 (26,3)	21 (12)	0,058	0,810
51-70 godina	76 (43,4)	32 (18,3)		
Pol				
Muškarci	80 (45,7)	33 (18,9)	0,177	0,674
Žene	42 (24)	20 (11,4)		

Na Grafikonu 3 možemo videti distribuciju odgovora ispitanika različitog pola na pitanje samoprocene svog sadašnjeg zdravstvenog stanja u odnosu na pre godinu dana. 14% od ukupnog broja ispitanika je izjavilo da im je zdravstveno stanje skoro isto kao i pre godinu dana, 5,8% ispitanika je izjavilo da im je zdravstveno stanje nešto ili mnogo lošije, dok je najveći broj ispitanika (80%) izjavio da im je zdravstveno stanje nešto ili mnogo bolje nego pre godinu dana, ali statistički značajna razlika u odgovorima između grupa ispitanika u odnosu na pol nije uočena (Grafikon 3).



( $\chi^2=5,784$ ;  $p=0,235$ )

**Grafikon 3.** Samoprocena sadašnjeg zdravstvenog stanja ispitanika različitog pola u odnosu na pre godinu dana.

Kada je u pitanju vreme postavljanja dijagnoze akutnog infarkta miokarda kod ispitanika, u svim domenima kvaliteta zdravlja, kako posebnim tako i u zajedničkim uočena je visoka statistički značajna razlika, pri čemu su ispitanici kod kojih je dijagnoza AIM postavljena u zadnjih godinu do mesec dana pokazali značajno veći kvalitet zdravlja u odnosu na ispitanike kod kojih je dijagnoza AIM postavljena u zadnjih mesec dana. Fizičko funkcionisanje (65,48:81,42) ( $t=-6,841$ ;  $p=0,001$ ), ograničenje zbog fizičkog zdravlja (51,44:76,62) ( $t=-7,364$ ;  $p=0,001$ ), prisustvo telesnih bolova (35,88:57,05) ( $t=-7,943$ ;  $p=0,001$ ), opšte zdravlje (59,04:75,75) ( $t=-7,277$ ;  $p=0,001$ ), vitalnost (52,78:56,99) ( $t=-4,796$ ;  $p=0,001$ ), socijalno funkcionisanje (39,42:63,31) ( $t=-7,099$ ;  $p=0,001$ ), ograničenje zbog emocionalnih problema (33,97:61,51) ( $t=-6,693$ ;  $p=0,001$ ) i duševno zdravlje (36,69:53,97) ( $t=-7,714$ ;  $p=0,001$ ) su domeni u kojima je prisutna visoka statistički značajna razlika u srednjim vrednostima između grupa ispitanika u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze, pri čemu su statistički značajno boljeg kvaliteta zdravlja ispitanici kod kojih je dijagnoza postavljena u zadnjih godinu do mesec dana u odnosu na ispitanike kod kojih je dijagnoza postavljena u poslednjih mesec dana. Kada je u pitanju zajednička mera telesnog zdravlja (58,17:67,55) i duševnog zdravlja (40,69:58,69), grupa ispitanika kod kojih je dijagnoza postavljena u poslednjih godinu dana je takođe pokazala statistički značajno bolje rezultate u odnosu na ispitanike kod kojih je dijagnoza AIM postavljena u poslednjih mesec dana ( $t=-4,152$ ;  $p=0,001$ ;  $t=-7,147$ ;  $p=0,001$ ) (Tabela 12).

**Tabela 12.** Prikaz razlika u aritmetičkim sredinama (Mean) domena SF-36 upitnika u ispitanika obolelih od infarkta miokarda u odnosu na vreme dijagnoze.

Domeni SF-34 upitnika	Vreme dijagnostikovanja AIM M (SD)		T	P
	U zadnjih mesec dana	U zadnjih godinu dana		
Fizičko funkcionisanje	65,48 (14,89)	81,42 (13,73)	-6,841	0,001
Ograničenje zbog fizičkog zdravlja	51,44 (21,81)	76,62 (20,17)	-7,364	0,001
Telesni bolovi	35,88 (14,11)	57,05 (20,09)	-7,943	0,001
Opšte zdravlje	59,04 (15,02)	75,75 (13,36)	-7,277	0,001
Vitalnost	52,78 (5,89)	56,99 (5,03)	-4,796	0,001
Socijalno funkcionisanje	39,42 (19,70)	63,31 (20,60)	-7,099	0,001
Ograničenje zbog emocionalnih problema	33,97 (25,97)	61,51 (22,99)	-6,963	0,001
Duševno zdravlje	36,69 (15,61)	53,97 (12,58)	-7,714	0,001
PCS (telesna komponenta)	58,17 (15,81)	67,55 (12,65)	-4,152	0,001
MCS (duševna komponenta)	40,69 (15,23)	58,69 (14,43)	-7,417	0,001

## DISKUSIJA

Rezultati brojnih istraživanja pokazali su da AIM ima negativan uticaj na kvalitet života, i to da snižava njihov kvalitet života u vezi sa zdravljem (HRQOL) i to ne samo u fazi ranog oporavka (2,3) već i više godina posle AIM (4,5). Rezultati našeg istraživanja potvrđuju rezultate iz literature, prema kojima pacijenti posle doživljenog AIM imaju znatno narušen HRQOL. Prema istraživanju Rančić i sar. iz 2009. godine, sa teritorije Niša na 160 pacijenata sa AIM najniži HRQOL kod svih pacijenata bio je mesec dana posle doživljenog AIM, ali je tokom dvanaest meseci utvrđen njegov porast i to kod svih pacijenata, bez obzira na pol, uzrast i vrstu primenjene terapije (6). Rezultati našeg istraživanja potvrđuju ove podatke, kvalitet života u vezi sa zdravljem je bio značajno niži u ispitanika kojima je dijagnoza AIM postavljena u poslednjih mesec dana u odnosu na ispitanike kojima je dijagnoza postavljena u poslednjih godinu do mesec dana. U našem istraživanju učestvovalo je 175 pacijenata, koji su u poslednjih godinu dana prvi put imali AIM, od toga bilo je 64,6% muškaraca prosečne starosti 53,08±8,12 godina i 35,4% žena, prosečne starosti 53,14±9,21. Prema podacima iz nacionalnog populacionog registra za AKS, u 2007. godini u Srbiji je od AIM oboljelo 62% muškaraca i 38% žena. U istraživanju HRQOL koje su sprovedeli Rančić i sar. na teritoriji Niša 2009. godine, muškarci su činili 66,3% uzorka i bili su prosečne starosti 61,37±8,87 godina, dok su žene činile 33,7% uzorka, a njihova prosječna starost bila je 61±8,8 (6). Drugačije rezultate o prosečnoj starosti muškaraca i žena prikazali su Kristofferson i saradnici (7), gde su muškarci su bili prosečne starosti 66,2±11, a žene 67±11,5, odnosno bili su stariji od pacijenata u prikazanom istraživanju. U našem istraživanju najzastupljeniji faktor rizika kod pacijenata bila je arterijska hipertenzija koja je dijagnostikovana u 83,4% ispitanika, a pod stresom je bilo 51,4% ispitivanih pacijenata. Prema istraživanju Rančića i sar. 69% ispitanika je imalo hipertenziju, a pod stresom je bilo 16% ispitivanih pacijenata (6). Vasiljević i saradnici ističu da je hipertenzija bila najčešći faktor rizika za AIM i tokod 60,8%(8). Dobrić i saradnici navode da je hipertenzija bila zastupljena kod 48% pacijenata koji su doživjeli AIM (9). Prema rezultatima istraživanja Rančića i sar. na osnovu primjene upitnika EQ5D, najviše narušene dimenzije HRQOL u prvom mesecu posle AIM su bile fizičke komponente zdravlja, pojava telesnih bolova, briga, potištenost iproblemi u obavljanju uobičajenih dnevnih aktivnosti, dok u našem istraživanju najviše narušene dimenzije HRQOL bile su duševne komponente, i to ograničenje zbog emocionalnih problema, smanjeno socijalno funkcionisanje, narušeno duševno zdravlje i ograničenja zbog fizičkog zdravlja, pri čemu je duševna komponenta

(MCS) ( $40,69 \pm 15,23$ ) značajno niža od telesne komponente (PCS) ( $58,17 \pm 15,81$ ). Hronično prisustvo anginoznih simptoma rezultira funkcionalnim ograničenjima, kao i opadanjem fizičkih i mentalnih funkcija, to jest sniženjem HRQOL (10). Druga istraživanja pokazuju da znatno smanjenje anginoznih bolova dovodi do znatnog popravljaja fizičke dimenzije HRQOL i porasta HRQOL (6, 10). U prvom mesecu nakon AIM pacijenti su izuzetno osetljivi na fizički napor, psihički i emotivno (11). Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je kod pacijenata kod kojih je dijagnoza AIM postavljena u poslednjih mesec dana od ispitivanja HRQOL značajno narušeniji nego kod ispitanika kod kojih je dijagnoza postavljena ranije, od godinu do mesec dana. Ove rezultate potvrđuju i rezultati iz literature (6, 11, 12). Prema istraživanju Tasića i saradnika, u kome su istraživane mere sekundarne prevencije kod 150 pacijenata sa koronarnom bolešću u R Srbiji nakon 24 meseca od rehabilitacije pokazano je da je kvalitet života u vezi sa zdravljem bolji kod muškaraca nego kod žena nakon koronarnog događaja (13). Ranije studije su pokazale da nema značajne razlike u kvalitetu života među polovima, međutim, neka istraživanja su pokazala da žene koje imaju izraženiji nivo depresije i manju podršku sredine imaju veći rizik od smrti (14, 15). Takođe je pokazano da žene koje u toku infarkta miokarda imaju lošiji HRQOL imaju izraženiju anksioznost, depresiju, lošije generalno zdravlje i lošiji psihosocijalni profil (16). Naši rezultati se slažu sa literaturom (14, 15) da između grupa ispitanika različitog pola nema statistički značajne razlike ni u jednom od domena kvali-

teta života u vezi sa zdravljem. Kada je u pitanju starost ispitanika, naši rezultati su pokazali da je kvalitet života u vezi sa zdravljem značajno veći u svim domenima fizičkog i psihickog zdravlja u mlađoj grupi ispitanika. Prema istraživanju iz 2011. godine (17), takođe je pokazano da mlađi ispitanici (<50 godina) sa AIM imaju bolji kvalitet života u odnosu na starije ispitanike (između 60 i 7 godina). Stariji bolesnici imaju više komorbiditeta, imaju manji funkcionalni kapacitet i životni vek je ograničen zbog starosti, ali činjenica je da je i kod njih značajno simptomatsko poboljšanje evidentno. Potrebne su prospektivne studije koje će pokazati da li je ovo povezano i sa dužim životom ovih bolesnika (18).

## ZAKLJUČAK

Infarkt miokarda utiče na kvalitet života obolelih i značajno je bolji kod ispitanika mlađe starosne dobi u odnosu na starije ispitanike, a ne razlikuje se u odnosu na pol. Kvalitet života obolelih od infarkta miokarda se razlikuje u odnosu na vreme proteklo od infarkta miokarda. Ispitanici kod kojih je dijagnoza AIM postavljena pri prijemu u bolnicu i to u poslednjih mesec dana, imaju značajno lošiji kvalitet života u odnosu na ispitanike kod kojih je dijagnoza AIM poznata od ranije, u poslednjih godinu do mesec dana. Kvalitet života bolesnika sa infarktomiokarda je lošiji ukoliko su tegobe izraženije postoj komorbiditet.

## LITERATURA

1. Peršić V, Miletić B, Boban M. Kardiovaskularna prevencija i rehabilitacija: gdje smo i kuda idemo? *Cardiol Croat* 2012;7:158-69.
2. Spertus J, Conard M. Health status assessment. In: Weintraub WS, ed. *Cardiovascular health care economics*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003. p. 81-9.
3. Brown N, Melville M, Gray D, Young T, Munro J, Hampton J. Quality of life four years after acute myocardial infarction: short form 36 scores compared with a normal population. *Heart* 1999;81(4):352-8.
4. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, deWinter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(1):71-80.
5. Bengtsson I, Hagman M, Währborg P, Wedel H. Lasting impact on health-related quality of life after a first myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2004;97(3):509-16.
6. Rančić N, Petrović B, Apostolović S, Mandić M, Antić I. "Assessment of health-related quality of life in patients after acute myocardial infarction." *Med Pregl* 2011;LXIV(9-10):453-460.
7. Kristofferzon LM, Lofmark R, Carlsson M. Perceived coping, social support, and quality of life 1 month after myocardial infarction: a comparison between Swedish women and men. *Heart Lung* 2005;34(1):39-50.
8. Vasiljević Z, Matic D, Mickovski-Katalina N, Panić G, Krotin M, Putniković B, i sar. Klinička obeležja, lečenje i smrtnost bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u Srbiji od 2002 do 2005. godine: analiza podataka nacionalnog registra za akutni koronarni sindrom. *Srp Arh Celok Lek* 2007;135(11-12):645-54.
9. Dobrić M, Ostojić M, Nedeljković M, Vukčević V, Stanković G, Stojković S, et al. Treatment of acute ST elevation myocardial infarction with primary percutaneous coronary intervention in Department of cardiology, Clinical centre of Serbia, Belgrade: movement and treatment of patients from the onset of chest pain till the attempt of reopening the infarct-related artery. *Srp Arh Celok Lek* 2007;135(9-10):521-31.
10. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Finalni izveštaj i Osnovni rezultati istraživanja zdravlja stanovnika Republike Srbije u 2006. godini. <http://www.batut.org.rs/index.php?content=59>.
11. Kiessling A, Henriksson P. Time trends of chest pain symptoms and health related quality of life in coronary artery disease. *Health Qual Life Outcomes* 2007;6:5-13.
12. Westin L, Carlsson R, Israelsson B, Willenheimer R, Cline C, McNeil TF. Quality of life in patients with ischemic heart disease: a prospective controlled study. *J Int Med* 1997;242:239-47.
13. Tasić, Ivan, et al. "Primena mera sekundarne prevencije kod bolesnika sa koronarnom bolešću-Republika Srbija."

- 
14. de Leon M, DiLillo V, Czajkowski S, et al. Psychosocial characteristics after acute myocardial infarction: The ENRICH pilot study. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21:353-362.
  15. Raine RA, Black NA, Bowker TJ, Wood DA. Gender differences in the management and outcomes of patients with acute coronary artery disease. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56:791-797.
  16. Westin L, Carlsson R, Erhardt L, Cantor-Graae E, McNeil T. Differences in quality of life in men and women with ischemic heart disease. *Scand Cardiovasc J* 1999;33:160-165.
  17. Ivanović J, Stojiljković M, Veljković A. "KVALITET ŽIVOTA BOLESNIKA SA KORONARNOM BOLEŠĆU I REVASKULARIZACIJOM MIOKARDA." *Studentski Medicinski glasnik* 2011;II(1-4):21-25.
  18. Cloin ECW, Noyez L. Changing profile of elderly patients undergoing coronary bypass surgery. *Neth Heart J* 2005;13:132-138.

# FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK POSTPOROĐAJNE DEPRESIJE U RANOM POSTPARTALNOM PERIODU

## AUTORI

Stojanov Jelena<sup>1</sup>, Stojanov Aleksandar<sup>2</sup>, Stanković Miodrag<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Specijalna bolnica za psihijatrijske bolesti "Gornja Toponica", Srbija

<sup>2</sup> Klinika za neurologiju, Klinički centar Niš, Srbija

<sup>3</sup> Centar za zaštitu mentalnog zdravlja, Klinički centar Niš, Srbija

<sup>4</sup> Medicinski fakultet Niš, Univerzitet u Nišu, Srbija

## KORESPONDENT

Jelena Stojanov

Specijalna bolnica za psihijatrijske bolesti "Gornja Toponica"  
Gornja Toponica, Srbija

jelena.a.86.ja@gmail.com

## SAŽETAK

**Uvod:** Određene psihosociodemografske i karakteristike trudnoće i porođaja se u literaturi povezuju sa nastankom postpartalne depresije.

**Cilj rada:** Sagledavanje određenih psihosociodemografskih i karakteristika trudnoće i porođaja kao potencijalnih faktora rizika za nastanak postporođajne depresije u ranom postpartalnom periodu.

**Materijal i metode rada:** Istraživanje je obuhvatilo 120 ispitanica, što je podrazumevalo primenu Edinburške skale za postpartalnu depresiju i sociodemografskog upitnika konstruisanog za potrebe ovog istraživanja, u ranom postpartalnom periodu.

**Rezultati:** Od ukupnog broja 92 (76,7%) ispitanice nisu bile depresivne, dok je 28 (23,3%) imalo depresiju. Sa visokim rizikom nastanka postpartalne depresije koreliraju: težina nakon porođaja, subjektivni doživljaj nepostojanja slobode, postojanja straha da će ispitanica biti ostavljena ( $p < 0,05$ ), kao i postojanje učestalih svađa, spominjanje rastanka ili razvoda i privremena rastajanja u partnerskoj ili bračnoj vezi, loš odnos sa roditeljima sa obe strane i loša opšta porodična atmosfera u sadašnjoj porodici ( $p < 0,001$ ). Statistički značajan rizik za nastanak depresije je nađen i u grupi ispitanica kod kojih je postojala komplikacija u toku porođaja, neplanirana trudnoća ( $p < 0,001$ ) kao i konzumacije alkohola i cigareta u toku trudnoće ( $p < 0,05$ ).

**Zaključak:** Rizik za nastanak postporođajne depresije se može detektovati primenom EPDS skale u ranom postpartalnom periodu. Rana detekcija potencijalnih faktora rizika značajno može prevenirati nastanak postporođajne depresije, a bitno uticati na centralni psihološki proces u postpartalnom periodu, koji se odnosi na razvoj emocionalnog odnosa između majke i deteta.

**Ključne reči:** postporođajna depresija, psihosociodemografski faktori, prevencija

## ENGLISH

### RISK FACTORS FOR POSTPARTUM DEPRESSION IN THE EARLY POSTPARTUM PERIOD

Stojanov Jelena<sup>1</sup>, Stojanov Aleksandar<sup>2</sup>, Stanković Miodrag<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Special hospital for psychiatric illness "Gornja Toponica", Serbia

<sup>2</sup> Clinic of Neurology, Clinical Center of Niš, Niš, Serbia

<sup>3</sup> Center for Mental Health Protection, Clinical Center Niš, Serbia

<sup>4</sup> Faculty of medicine Niš, University of Niš, Niš, Serbia

### SUMMARY

**Introduction:** Some psychosociodemographic and characteristics of pregnancy and childbirth have been associated with the onset of postpartum depression in the literature.

**Aim:** To examine certain psychosociodemographic and characteristics of pregnancy and childbirth as potential risk factors for the onset of postpartum depression in the early postpartum period.

**Material and Methods:** The study involved 120 subjects, which included the use of the Edinburgh Postpartum Depression Scale and a sociodemographic questionnaire constructed for the purposes of this study, in the early postpartum period.

**Results:** Of the total 92 (76.7%) subjects were not depressed, while 28 (23.3%) had depression. The high risk of postpartum

depression correlates with: postpartum weight gain, subjective experience of lack of freedom, fear that she would be abandoned ( $p < 0.05$ ), as well as having frequent quarrels, mentioning a divorce or divorce, and a temporary separation, poor relationship with the parents on both sides and poor general family atmosphere ( $p < 0.001$ ). A statistically significant risk of depression was also found in the group with complications during childbirth, unplanned pregnancy ( $p < 0.001$ ), as well as alcohol and cigarette consumption during pregnancy ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The risk of postpartum depression can be detected by applying the EPDS scale in the early postpartum period. Early detection of potential risk factors can significantly prevent the onset of postpartum depression and significantly affect the central psychological process in the postpartum period, which is related to the development of an emotional relationship between mother and child.

**Key words:** postpartum depression, psychosociodemographic factors, prevention

## UVOD

U postpartalnom periodu je česta pojava mentalnih poremećaja kod vulnerabilnih žena (1). Od postpartalnih mentalnih poremećaja najčešći i sa najblažom simptomatologijom je postpartalna tuga (eng. Postpartum Blues), „sindrom trećeg dana“ koji se javlja u prvih dve nedelje nakon porođaja i prediktor je nastanka i intenziteta buduće postpartalne depresije sa ili bez psihotične simptomatologije (2). Epidemiološki podaci pokazuju da je verovatnoća depresivne epizode tokom života duplo veća kod žena nego kod muškaraca (3). Postpartalna depresija je važan zdravstveni problem koji ima značajan uticaj na celu porodicu, oslabljujući kapacitet povezivanja majke sa detetom i remeteći njegov dalji emocionalni, bihevioralni i kognitivni razvoj (4). U zavisnosti od veličine uzorka, geografskih i kulturalnih dimenzija i statističkog metoda, studije opisuju prevalencu postporođajne depresije i do 60% (5). Istraživanje sprovedeno u Srbiji ukazuje na prevalencu od 11,8% (6). Iako peta revizija DSM klasifikacije (DSM-V) prihvata postpartalnu depresiju kao nespecifični depresivni poremećaj koji nastaje unutar četiri nedelje postpartalno (7), većina literature ukazuje na potrebu proširenja tog perioda do godinu dana u klasifikacionom sistemu (8), uz ukazivanje na mogućnost detekcije rizika za nastanak u ranom postpartalnom periodu (2). Pod ranim postpartalnim periodom podrazumeva se period do dve nedelje nakon porođaja (9). Iako dostupna literatura povezuje neke sociodemografske i psihosocijalne karakteristike sa nastankom depresije, samo je par studija ispitivalo njihovu ulogu u nastanku postporođajne depresije (10). Detekcijom ovih karakteristika i istraživanjem njihove eventualne povezanosti sa rizikom za nastanak postporođajne depresije, znatno se olakšava proces prevencije bolesti.

## CILJ RADA

Cilj istraživanja je sagledavanje određenih psihosociodemografskih karakteristika kao potencijalnih faktora rizika za nastanak postporođajne depresije u ranom postpartalnom periodu.

## MATERIJAL I METODE

Istraživanje, po tipu studije preseka, sprovedeno je na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Nišu u periodu od decembra 2018. do maja 2019. godine. Od ukupno 155 žena koje su se porodile na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Nišu u tom periodu, 120 porodilja je uključeno u istraživanje. Isključujući faktori su bili

postojanje antepartalne depresije, intenzivan stres i trauma u antepartalnom periodu, ranija psihijatrijska lečenja i postojanja psihijatrijskih bolesti u porodici naročito postpartalne depresije, kao i hronične i autoimune bolesti i medikamentozna terapija u toku trudnoće.

Porodilje koje su isključene se nisu značajno razlikovale u pogledu starosti, bračnog statusa, neplanirane trudnoće, komplikacija na porođaju, nezaposlenosti niti su imale niži stepen obrazovanja u odnosu sagledani uzorak, tako da je mala verovatnoća da su bile izložene većem riziku od učesnica u istraživanju. Takođe stopa odbijanja za učestvovanje u studiji je bila relativno niska što sugerise da je naša studija bila predstavnik žena koje su se porodile na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Nišu u datom periodu. Podaci dobijeni od učesnica su dodatno potvrđeni uvidom u medicinsku dokumentaciju.

Istraživanje je uključilo jednokratnu primenu Edinburške skale za postpartalnu depresiju (Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)) (11), i sociodemografskog upitnika konstruisanog za potrebe ovog istraživanja. Upitnici su popunjavani u periodu od trećeg do desetog dana (u ranom postpartalnom periodu), na dan otpusta kod žena koje su se porodile i prirodnim putem i carskim rezom.

Edinburška skala za postpartalnu depresiju je opšte prihvaćena skala i standardizovana je u Srbiji (12). Pouzdan je i validan skrining metod za detektovanje simptoma u postpartalnom periodu, koji ukazuju na rizik za nastanak postpartalne depresije, testiran na različitim populacijama. Skala sadrži 10 pitanja, gde ukoliko bodovanjem skor bude manji od 10 nema rizika za nastanak postpartalne depresije, skor veći od 10 predstavlja rizik za nastanak postpartalne depresije, a skor veći od 13 visok rizik za nastanak postpartalne depresije (13). U našem istraživanju žene su kategorisane u dve grupe sa visokim rizikom od nastanka postpartalne depresije (ako je skor bio  $\geq 13$ ), i bez visokog rizika (ako je rezultat bio  $< 13$ ), koje su poređene sa varijablama na sociodemografskom upitniku.

Sociodemografski upitnik konstruisan za potrebe istraživanja obuhvata određene psihosociodemografske karakteristike, kao i podatke o karakteristikama trudnoće i porođaja koje su na osnovu dostupne literature određene kao potencijalni faktori rizika za nastanak postporođajne depresije. Upitnik je obuhvatio podatke iz dostupne medicinske dokumentacije, dobijene podatke o potencijalnim psihosocijalnim faktorima koji su između ostalog uključivali bračni/partnerski status, postojanje nerazumevanja i problema u braku, subjektivnu procenu kvaliteta komunikacije u partnerskom odnosu, strah da će biti napuštene od strane partnera, socioekonomski i edukativni status i postojanje dovoljne socijalne podrške, kao i karakteristike samog porođaja i trudnoće, koja je trudnoća i porođaj po redu, pušenje i konzumiranje alkohola i lekova tokom trudnoće, subjektivnu i



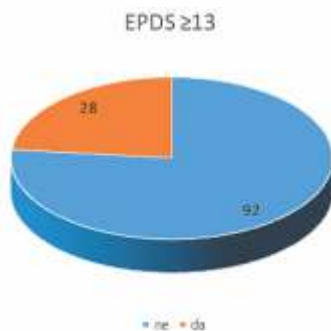
objektivnu procenu intenziteta bola u toku porođaja, da li je porođaj završen hitnim carskim rezom ili je u pitanju potpomognuti vaginalni porođaj, kao i postojanje komplikacija tokom porođaja.

Istraživanje je sprovedeno u skladu sa svim primenljivim smernicama, uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju i Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Srbije, uz dozvolu Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Nišu i uz verbalnu i pismenu saglasnost učesnica i tretman sa poštovanjem, zaštitom ličnosti učesnica i podataka dobijenih u istraživanju.

Svi podaci su statistički obrađeni IBM SPSS statističkim softverom (verzija 21) za Windows operativni sistem. Numerički podaci su prikazani kao srednja vrednost  $\pm$ SD. Sociodemografski i podaci o karakteristikama porođaja procenjeni su njihovim brojem i procentom disperzije. Pošto promenljive nisu dale normalno stanje distribucije, u analizi su korišćeni neparametarski testovi. Kruskal-Vallisov test korišćen je za međugrupne poređenja parametara bez normalne distribucije, a Men-Vitnijev U test korišten je za detekciju različitih grupa. Spirmanov korelacijski test korišćen je za procenu moguće linearne povezanosti između kontinuiranih promenljivih. Povezanost varijabli za koje je utvrđeno da su značajne i postojanja visokog rizika za postporođajnu depresiju analizirana je linearnim regresijskim modelom. Model linearne regresije korišćen je za opis odnosa zavisne promenljive (skor na EPDS) i nezavisnih promenljivih (psihosociodemografske karakteristike i karakteristike porođaja). Rezultati su procenjeni u intervalu poverenja od 95%, a značajnost je procenjena na  $p < 0,05$ .

## REZULTATI

Ispitivanje je obuhvatilo 120 ispitanica. Od ukupnog broja 92 (76,7%) ispitanica nije pokazivalo delpresiju dok je 28 (23,3%) imalo depresiju (skor na EPDS  $\geq 13$ ) što je prikazano na grafikonu 1.



Grafikon 1. Skor na EPDS  $\geq 13$

### a) Rizik za nastanak postpartalne depresije u odnosu na različite psihosociodemografske karakteristike porodilja

Statistička značajnost postoji između visokog rizika za nastanak postpartalne depresije i težine nakon porođaja ( $p < 0,05$ ). Postojanje učestalih svađa, spominjanje rastanka ili razvoda i privremena rastajanja u partnerskoj ili bračnoj vezi imaju statistički značajnu povezanost sa visokim rizikom nastanka postpartalne depresije ( $p < 0,001$ ). Statistički značajna povezanost pronađena je i između visokog rizika i subjektivnog doživljaja nepostojanja slobode u izražavanju

stavova i očekivanja u partnerskoj vezi ili braku ( $p < 0,05$ ), postojanja straha da će ispitanica biti ostavljena od strane partnera ili supruga ( $p < 0,05$ ), lošeg odnosa sa roditeljima partnera ili supruga ( $p < 0,001$ ), lošim međusobnim odnosom roditelja ispitanice ( $p < 0,001$ ), lošom opštom porodičnom atmosferom u sadašnjoj porodici ( $p < 0,001$ ) i lošom subjektivnom procenom sopstvenog zdravstvenog stanja ( $p < 0,05$ ) što je prikazano u tabeli 1. Nije nađena statistička značajnost u odnosu na godine starosti, mesto stanovanja, bračni/partnerski status, aktuelni emotivni status, socioekonomski i edukativni status i postojanje dovoljne socijalne podrške, zanemarivanja i zlostavljanja u detinjstvu, i visokog rizika za nastanak postpartalne depresije ( $p > 0,05$ ).

Tabela 1. Rizik za nastanak postpartalne depresije u odnosu na različite psihosociodemografske karakteristike porodilja (izdvojene statistički značajne karakteristike)

	Depresija	Srednja vrednost $\pm$ SD	P vrednost
težina nakon porođaja	ne	73,03 $\pm$ 10,05	0,032*
	da	77,79 $\pm$ 10,52	
privlačnost	ne	3,80 $\pm$ 0,88	0,030*
	da	2,75 $\pm$ 0,79	
svađe	Ne	4,33 $\pm$ 0,80	<0,001**
	da	3,71 $\pm$ 0,81	
sloboda u izražavanju stavova	ne	4,45 $\pm$ 0,20	0,044*
	da	3,96 $\pm$ 0,31	
strah da će je partner ostaviti	ne	2,95 $\pm$ 0,47	0,014*
	da	2,68 $\pm$ 0,55	
odnos sa roditeljima supruga	ne	1,55 $\pm$ 0,83	<0,001**
	da	2,25 $\pm$ 0,23	
odnos sa njenim roditeljima	ne	1,29 $\pm$ 0,63	<0,001**
	da	2,04 $\pm$ 0,23	
porodična atmosfera u aktuelnoj porodici	ne	2,34 $\pm$ 0,81	<0,001**
	da	3,00 $\pm$ 0,18	
zanemarivanje i zlostavljanje	ne	1,02 $\pm$ 0,147	0,002*
	da	1,18 $\pm$ 0,39	
opšte zdravlje	ne	4,02 $\pm$ 0,96	0,017*
	da	3,50 $\pm$ 1,07	

$p < 0,05$  \*,  $p < 0,001$ \*\* ; SD – standardna devijacija

### b) Rizik za nastanak postpartalne depresije u odnosu na karakteristike trudnoće i porođaja

Statistička značajnost je nađena između postojanja komplikacija u toku porođaja, neplanirana trudnoće ( $p < 0,001$ ) i konzumacije alkohola i cigareta u toku trudnoće ( $p < 0,05$ ) i visokog rizika za nastanak postpartalne depresije. Nije nađena statistička značajnost u odnosu na način začeća (prirodni put/ vantelesna oplodnja), način porođaja (prirodni put/carski rez), pol deteta i subjektivne i objektivne procene bola (aplikovanje anestezije u toku porođaja) i visokog rizika od nastanka postpartalne depresije (Tabela 2).

**Tabela 2. Rizik za nastanak postpartalne depresije u odnosu na karakteristike trudnoće i porođaja**

	Depresija	Srednja vrednost±SD	P vrednost
Komplikacije u toku porođaja	ne	1,13±0,56	<0,001**
	da	1,80±0,46	
Neplanirana trudnoća	ne	1,14±0,62	<0,001**
	da	1,77 ±0,51	
Konzumacija alkohola	ne	1,43.±0,58	0,032*
	da	1,79±0,52	
Konzumacija cigarerta	ne	1,34±0,72	0,012*
	da	1,87±0,58	
Način začeća	ne	1,12±0,58	0,777
	Da	1,14±0,41	
Način porođaja	Ne	1,18±0,41	0,280
	Da	1,32±0,48	
Pol deteta	Ne	1,41±0,50	0,875
	Da	1,45±0,54	
Procena bola na porođaju	Ne	1,47±0,67	0,245
	Da	1,36±0,74	

p<0,05 \*, p<0,001\*\*; SD– standardna devijacija

## DISKUSIJA

Rezultati našeg istraživanja su pokazali pozitivnu korelaciju između više psihosociodemografskih faktora i faktora karakteristika trudnoće i porođaja i detektovanja povećanog rizika za nastanak postpartalne depresije.

Učestale svađe, spominjanje rastanka ili razvoda i rastajanje u partnerskoj ili bračnoj vezi, subjektivni doživljaj nepostojanja slobode u izražavanju stavova, loš odnos sa partnerovim ili suprugovim roditeljima, loši međusobni odnosi roditelja ispitanice, loša opšta porodična atmosfera u sadašnjoj porodici, kao i loša subjektivna procena sopstvenog zdravlja, opisivani su u dostupnoj literaturi kao potencijalni faktori rizika za nastanak postporođajne depresije (14) i u našem istraživanju su se pokazali kao značajni statistički korelati visokog rizika za nastanak postpartalne depresije.

Kao potencijalni faktori rizika izdvojili su se potencijalno stresogeni i za porođilju onespособljavajući elementi bazične psihosocijalne podrške. Spominjanje razvoda i privremeni rastanci, strah da će porođilja biti ostavljena, nepostojanje slobode u izražavanju sopstvenih stavova i loša subjektivna procena sopstvenog zdravlja, mogli su direktno uticati na osećanje bespomoćnosti i negativnu anticipaciju budućnosti kao preteče razvoja sindroma depresije. Loši odnosi roditelja koji u našem kulturalnom okruženju mogu predstavljati pretnju gubitka ključnog socijalnog oslonca podrške (fizičke i finansijske), koji sa lošom opštom porodičnom atmosferom i lošim odnosima sa porodicom porekla partnera ili supruga, mogu predstavljati moćne faktore održavanja naučene bespomoćnosti.

I druge studije su potvrdile da socijalna podrška predstavlja bitan protektivni faktor za razvoj postpartalnih poremećaja, posebno postpartalne depresije (15-18). Globalni značaj primarne socijalne mreže podrške, očekivano ukazuje na filogenetske mehanizme opstanka vrste, dok postojanje razlika u značaju određenih socijalnih varijabli ukazuju na važnost kulturalnih faktora (19-21).

Prethodna istraživanja su našla povezanost između starosti, bračnog statusa, socioekonomskog i edukativnog statusa i nedovoljne socijalne podrške i postpartalne depresije, dok u našem istraživanju nije nađena povezanost istih sa visokim rizikom postpartalne depresije (22). Postojanje povezanosti nerazumevanja i loše subjektivne procene ko-

munikacije, problema i čestih svađa u braku i nastanka postporođajne depresije, je takođe u našem istraživanju statistički povezano sa visokim rizikom (23).

Neplanirana trudnoća se smatra vulnerabilnim prediktorom nastanka postporođajne depresije (24), i u našem istraživanju zajedno sa postojanjem komplikacija tokom porođaja i strahovanjem za sopstveni i život deteta je statistički značajno povezano sa visokim rizikom nastanka postporođajne depresije (25). Završetak porođaja hitnim carskim rezom ili potpomognutim vaginalnim porođajem se smatra rizikom za nastanak postporođajne depresije, što je kontradiktorno našim rezultatima (26).

Na osnovu dostupne literature samo su tri studije ispitivale odnos između bola tokom porođaja i postporođajne depresije (27-29). Prijavljen maksimalni intenzitet bola i odsustvo epiduralne anestezije je povezivano sa intenzivnijom simptomatologijom postpartalnog bluzna (30), dok naši rezultati nisu našli statistički značajnu povezanost sa visokim rizikom.

Većina rezultata ukazuje na značajnu ulogu psihosociodemografskih i karakteristika trudnoće i porođaja u intenziviranju simptomatologije postpartalnog bluzna i postojanja visokog rizika za nastanak postporođajne depresije, stoga se je potrebno sprovesti novija istraživanja uz sagledavanje većeg broja psihosociodemografskih faktora, radi boljeg razumevanja značaja i uključivanja efikasnih psihosocijalnih intervencija u različitim nivoima zdravstvene prevencije. Ovo je prva studija procene rizika za nastanak postporođajne depresije u odnosu na psihosociodemografske i karakteristike trudnoće i porođaja u Srbiji, na osnovu relevantnog i validiranog upitnika. Ograničenja uključuju mali uzorak i činjenicu da nismo sproveli kontrolno popunjavanje EPDS upitnika četiri nedelje nakon porođaja, koje bi potvrdilo postojanje postporođajne depresije.

## ZAKLJUČAK

Rezultati našeg istraživanja su pokazali korelaciju između više psihosociodemografskih faktora i faktora trudnoće i porođaja i visokog rizika za nastanak postporođajne depresije. Rizik za nastanak postporođajne depresije se može detektovati primenom EPDS skale u ranom postpartalnom periodu i ona se treba koristiti u svakodnevnom kliničkom radu, s obzirom da se lako primenjuje, razumljiva je pacijentima i pruža klinički korisnu procenu simptoma u postpartalnom periodu. Potencijalno stresogeni i za porođilju onespособljavajući elementi bazične psihosocijalne podrške mogu direktno uticati na osećanje bespomoćnosti i negativnu anticipaciju budućnosti kao preteče razvoja sindroma depresije, koji sa lošom opštom porodičnom atmosferom i lošim odnosima sa partnerom ili suprugom, mogu predstavljati moćne faktore održavanja naučene bespomoćnosti. Rana detekcija potencijalnih faktora rizika značajno može prevenirati stopu porodičnog morbiditeta i mortaliteta, a bitno uticati na centralni psihološki proces u postpartalnom periodu, koji se odnosi na razvoj emocionalnog odnosa između majke i deteta. U odsustvu literature, bolje razumevanje potencijalnih faktora rizika, ozbiljnosti postporođajne depresije i ranih preventivnih mera zahteva dalja istraživanja.

## LITERATURA

1. O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol* 2013; 9:379-407.
2. Henshaw C. Mood disturbance in the early puerperium: a review. *Arch Womens Ment Health* 2003;33-42.
3. Noble RE. Depression in women. *Metab Clin Exp* 2005;54:49-52.
4. Gibson J, McKenzie-McHarg K, Shakespeare J, et al. Systematic review of studies validating the Edinburgh Postnatal Depression Scale in antepartum and postpartum women. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:350-364.
5. Halbreich U, Karkun S. Cross-cultural and social diversity of prevalence of postpartum depression and depressive symptoms. *J Affect Disord* 2006;91:97-111.
6. Dmitrovic BK, Dugalić MG, Balkoski GN, et al. Frequency of perinatal depression in Serbia and associated risk factors. *Int J Soc Psychiatry* 2013; 60(6):528 - 532.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Press, Inc; 2013; 271-280.
8. Wisner KL, Moses-Kolko EL, Sit DKY. Postpartum depression: a disorder in search of a definition. *Arch Womens Ment Health* 2010; 13: 37-40.
9. Brown S, Small R, Argus B, et al. Early postnatal discharge from hospital for healthy mothers and term infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD002958.
10. Beck CT. A meta-analysis of predictors of postpartum depression. *Nursing Research* 1996;45:297-303.
11. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987;150:782-786.
12. Odalovic M, Tadic I, Lacic D et al. Translation and factor analysis of structural models of Edinburgh Postnatal Depression Scale in Serbian pregnant and postpartum women - Web-based study. *Women Birth* 2015; 28(3):31-35.
13. Pallant JF, Miller RL, Tennant A. Evaluation of the Edinburgh postnatal depression scale using Rasch analysis. *B M C Psychol* 2006;12: 6-28.
14. O'Hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression—a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 1996;8:37-54.
15. Brugha TS, Sharp HM, Cooper SA, et al. The Leicester 500 Project. Social support and the development of postnatal depressive symptoms, a prospective cohort survey. *Psychol Med* 1998;28:63-79.
16. Seguin L, Potvin L, St Denis M, Loiselle J. Depressive symptoms in the late postpartum among low socioeconomic status women. *Birth* 1999;26:157-63.
17. Forman DN, Videbech P, Hedegaard M, et al. Postpartum depression: identification of women at risk. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:1210-1217.
18. Beck CT. Predictors of postpartum depression: an update. *Nurs Res* 2001;50:275-285.
19. Warner R, Appleby L, Whitton A, Faragher B. Demographic and obstetric risk factors for postnatal psychiatric morbidity. *Br J Psychiatry* 1996;168:607-611.
20. Lee DT, Yip AS, Leung TY, Chung TK. Identifying women at risk of postnatal depression: prospective longitudinal study. *Hong Kong Med J* 2000;6:349-354.
21. Patel V, Rodrigues M, DeSouza N. Gender, poverty, and postnatal depression: a study of mothers in Goa, India. *Am J Psychiatry* 2002;159:43-47.
22. Pocań AG, Aki ÖE, Parlakgumus AH, et al. The incidence of and risk factors for postpartum depression at an urban maternity clinic in Turkey. *Int J Psychiatry Med* 2013;46(2):179-194.
23. Mohammad KI, Gamble J, Creedy DK. Prevalence and factors associated with the development of antenatal and postnatal depression among Jordanian women. *Midwifery* 2011;27(6):238-245.
24. Ludermir AB, Araya R, deAraújo TV, et al. Postnatal depression in women after unsuccessful attempted abortion. *British Journal of Psychiatry* 2011;198:237-238.
25. Johnstone SJ, Boyce PM, Hickey AR et al. Obstetric risk factors for postnatal depression in urban and rural community samples. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2001;35:69-74.
26. Blom EA, Jansen PW, Verhulst FC, et al. Perinatal complications increase the risk of postpartum depression. The generation R study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynecology* 2010;117:1390-1398.
27. Flink IK, Mroczek MZ, Sullivan MJL, Linton SJ. Pain in childbirth and postpartum recovery: the role of catastrophizing. *European Journal of Pain* 2009;13:312-316.
28. Hiltunen P, Raudaskoski T, Ebeling H, Moilanen I. Does pain relief during delivery decrease the risk of postnatal depression? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004;83:257-261.
29. Saisto T, Salmela-Aro K, Nurmi JE, Halmesmäki E. Psychosocial predictors of disappointment with delivery and puerperal depression. A longitudinal study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2001;80:39-45.
30. Boudou M, Teissèdre F, Walburg V, Chabrol H. Association between the intensity of childbirth pain and the intensity of postpartum blues. *L'encéphale* 2007;33: 805-810.



# ŠVANOM VESTIBULARISA, TRETIRAN GAMMA NOŽEM, DIJAGNOSTIKOVAN NAKON TRANZITORNOG ISHEMIJSKOG ATAKA POSTERIORNOG CEREBRALNOG SLIVA

## AUTORI

Filipović Danić Snežana<sup>1</sup>, Mitrović Vekoslav<sup>2</sup>, Biševac Boban<sup>3</sup>, Milošević Nenad<sup>1</sup>, Dančetočić Jelena<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>2</sup> Medicinski fakultet, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet Foča, Bosna i Hercegovina

<sup>3</sup> Klinika za neurologiju, Klinički centar Niš

## KORESPONDENT

Snežana Filipović Danić

Medicinski fakultet  
Univerziteta u Prištini,  
Kosovska Mitrovica, Srbija

snezanadanic@hotmail.com

## SAŽETAK

Prikaz slučaja bolesnika koji je na neurološku eksploraciju primljen sa kliničkom slikom cerebrovaskularnog akcidenta posteriorne cirkulacije (TIA V-B sliva), te je u okviru dijagnostičkog protokola urađen i CT endokranijuma. Nalaz CT mozga ukazao je na postojanje promene u desnom pontocerebelarnom uglu koja je na, kasnije obavljenom, NMR pregledu dijagnostikovana kao Švanom n. vestibularisa. Nakon neurohirurškog razmatranja, pacijent je upućen na tretman Gamma knife-om. Nakon ovakvog tretmana koji je sproveden u lokalnoj anesteziji, pacijent je otpušten u dobrom opštem stanju. Kontrolni pregledi su ukazali na lakše smetnje pri stimulaciji auditivnih struktura levog uva, a kontrolni NMR pregledi nisu ukazivali na recidivantni fokalni nalaz.

**Ključne reči:** Švanom vestibularisa, Gamma knife, TIA

## ENGLISH

### VESTIBULAR NERVE SCHWANNOMA, TREATED WITH GAMMA KNIFE AND DIAGNOSED AFTER TRANSITORY ISCHEMIC ATTACK IN POSTERIOR CEREBRAL VASCULARISATION

Filipović Danić Snežana<sup>1</sup>, Mitrović Vekoslav<sup>2</sup>, Biševac Boban<sup>3</sup>, Milošević Nenad<sup>1</sup>, Dančetočić Jelena<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>2</sup> University of East Sarajevo, Faculty of Medicine Foča, Republic of Srpska, Bosna and Herzegovina

<sup>3</sup> Clinic of neurology, Clinical center Niš

### SUMMARY

A case of a patient is shown, who was admitted for neurological exploration, with clinical manifestations of the cerebrovascular accident in the posterior circulation (TIA V-B vascularisation). In accordance with diagnostic protocol, an endocranial CT was performed. The results of the brain CT indicated an existence of an alteration in the right pontocerebellar angle area, which was subsequently diagnosed as a n. vestibularis schwannoma in an NMR examination. After a neurosurgical deliberation, the patient was treated with a gamma knife. After this surgery, which was done in a local anesthesia, the patient's condition was well and he was discharged. Control examinations have shown minor difficulties during the stimulation of the left ear auditive structures. Control examinations involving NMR showed no signs of recidivate focal findings.

**Key words:** n. vestibularis schwannoma, gamma knife, TIA

## UVOD

Vestibularni švanom (Neurinom akusticusa) predstavlja histološki benignu neoplazmu koja se razvija iz Švanovih ćelija prvenstveno vestibularne grane VIII kranijalnog nerva, a koje su od značaja za sluh i ravnotežu. Svoj rast započinje u unutrašnjem slušnom kanalu i širi se prema pontocerebralnom uglu (PCU). Obzirom da je u pitanju spororastući tumor, po proceni većine studija godišnji rast je oko 1,5mm. Najveća incidenca je između četvarte i pete dekade života.

Vestibularni švanom je najčešći tumor pontocerebelarnog ugla, a kroz PCU, pored vaskularnih struktura, prolaze grane od V do XI kranijalnog nerva. Tumor svojim rastom može da potiskuje i komprimuje susedni cerebelum, pons inavedene kranijalne nerve. S obzirom na spor rast, u trenutku kada se ispolje simptomi, mnogi od ovih tumora su već veliki, pa i cistično izmenjeni i zahtevaju dalji hirurški tretman.

Simptomi koji su karakteristični za prisustvo ovog tumora su: jednostrano zujanje, i jednostrano slabljenje sluha koje ponekad može nastati i naglo. Do opisanih simptoma dolazi jer tumor pritiska akustički živac i onemogućava njegovu nesmetano funkcionisanje. Jednostrani tinitus može ostati jedini simptom godinama. Pored zahvaćenosti VIII kranijalnog nerva, posebno osetljivi na pritisak u regionu pontocerebelarnog ugla su V (trigeminalni) i VII (facijalni) kranijalni nerv, pa je jedan od najranijih neuroloških ispada kod tumora PCU, ugašen konjunktivalni, odnosno kornealni refleks na strani tumora. U odmaklom stadijumu dolazi do pojave slabosti ekstremiteta zbog pritiska na moždano stablo, ili znakova hidrocefalusa kao posledice opstrukcije likvorskih puteva.

Sumnja da postoji vestibularni švanom (akustički neurinom) postavlja se ukoliko postoji zujanje u uhu i gubitak sluha na istoj strani. U svrhu dijagnostikovanja koriste se, u prvom redu, otološka ispitivanja - audiometrija i auditivni evocirani potencijali, a radi potvrđivanja dijagnoze i raspoložive neuroimaging metode - kompjuterizovana tomografija i magnetna nuklearna rezonanca intrakranijalnih struktura.

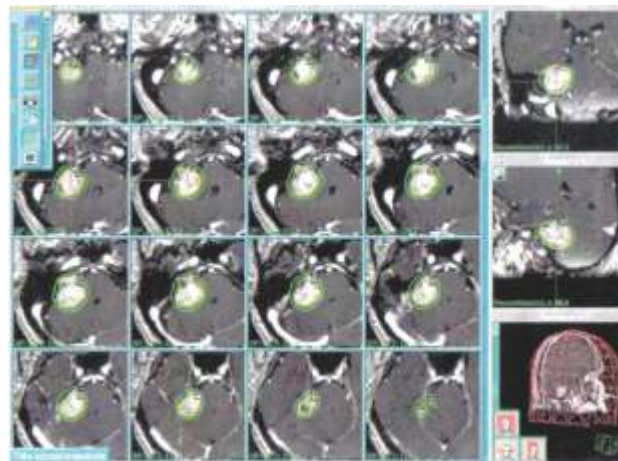
## PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent star 68 god. hospitalizovan na Neurološkom odeljenju KBC Priština sa sedištem u Gračanici zbog gubitka svesti koji je nastao u jutarnjim časovima, praćen penom na ustima i povremenim grčenjem leve ruke. U toku transporta psihomotorno agitiran, povremeno cijanotičan u licu, nekoliko puta povraćao. Pri prijemu, somnolentno - soporozan, povremeno agitiran, prisutna supranuklearna paraliza n. facijalisa desno kao i desnostrani piramidni deficit stepena plegije sa pozitivnim znakom Babinskog. Zbog težine kliničke slike koja je odgovarala cerebrovaskularnom akcidentu, odmah je uradjena kompjuterizovana tomografija mozga - ventrikularni sistem lako proširen sa proširenim sulcima na konveksitetu mozga kao rezultat simetrične atrofije vaskularne geneze, sa sumnjom na infiltrat nerazjašnjene etiologije u desnom PCU.

Naknadno dobijeni autoanamnestički podaci govore da je dvadesetak dana pre prijema imao kratkotrajnu epizodu nestabilnosti, a više godina unazad ima zujanje u ušima i oslabljen sluh, ali se nije zbog toga obraćao lekaru. U toku hospitalnog tretmana tertiran antiedematoznom, rehidra-

cionom i simptomatskom terapijom, nakon čega se piramidni deficit u potpunosti povlači, a u neurološkom nalazu su perzistirali tinitus, hipakuzija i pozitivan znak Romberga bez vizualne kontrole. Opušten je sa Dg Hemiplegia lat dex transitoria. TIA. Epi symptomatica. Hypertensio art. i preporukom da redovno koristi antihipertenzivnu, antiagregacionu i simptomatsku terapiju. Savetovano je da se uradi NMR mozga, a uradjena NMR mozga verifikuje ekspanzivnu promenu u desnom PCU prečnika 2,5x2cm, koja odgovara vestibularnom Švanomu. Zbog toga je istog dana hospitalizovan na NHK-KCS u Beogradu. Na prijemu pacijent svestan, pravilno orijentisan, komunikativan, bez grube piramidne lateralizacije, Romberg pozitivan. Pacijent prikazan kolegijumu NHK i upućen na stručni konzilijum, gde je s obzirom na veličinu promene, godine pacijenta i udružene bolesti, donesena odluka da se uputi na radiohirurški tretman Gamma knife-om. Stereotaksična forma bila je primenjena u lokalnoj anesteziji. Tumor je tertiran sa trinaest 8mm, tri 14mm i dva 4mm kolimatora. Propisana doza je bila 10GY (Gy-grejem, merna jedinica zračenja) po ivicama. Pacijent je dobro podneo tretman, te je istog dana otpušten u dobrom opštem stanju.

Slika 1. Prikaz uklanjanja Švanoma pod dejstvom gamma knife-a



Kontrolnim neurološkim pregledom je utvrđeno da neurološki deficit nije prisutan, a subjektivne tegobe u smislu diskretnog tinitusa su jedini simptom koji pacijent ima. U svrhu ispitivanja integriteta auditivnih struktura uradjeni su EP. Pri stimulaciji desnog uva jačinom 10 dB nisu registrovani modulisani odgovori. Pri stimulaciji levo, registrovani su slabije modulisani odgovori urednih latenci, te ovakav nalaz govori u prilog lakših smetnji provodjenja pri stimulaciji levog uva. Učinjen je i kontrolni NMR pregled po preporuci ordinirajućeg hirurga, koji evidentira stanje nakon zahvata Gamma knife-om bez fokalnih ili drugih promena.

## DISKUSIJA

Tranzitorni ishemijski atak (TIA) je kratka epizoda neurološke disfunkcije koja traje maksimalno do 60 minuta, prouzrokovana je ishemijom pojedinih delova mozga, a neurovizuelizacionim (neuroimaging) procedurama ne registruje prisustvo akutnog infarkta mozga. (1) Uzroci nastanka TIA su hipoperfuzija i mikroembolija. TIA nastaje naglo, uglavnom bez provokacija i često prethodi ishemijskom moždanom udaru. Na osnovu ABCD score-e određuje se potreba za hospitalnim tretmanom. Navedeni klinički, dijagnostički

parametri nisu dovoljno pouzdani za postavljanje diferencijalne dijagnoze moždanog udara, već je neophodna dopunska neuroradiološka potvrda. (2) U tom smislu CT mozga je zlatni standard, jer omogućava jasnu diferencijalnu dijagnozu između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara, te tako omogućava selekciju bolesnika pogodnih za različite urgentne terapijske procedure. Akustički neurinom (vestibularni švanom) je benigni, najčešće, spororastući tumor koji nastaje od ćelija omotača vestibularnog živca. Svojim rastom vrši pritisak i na vestibularni i facijalni nerv. (3,4) Klinička slika koja počinje zujanjem u uhu (tinitus), istostranim oštećenjem sluha koje progredira do njegovog potpunog gubitka, upotpunjava se i nestabilnošću pri hodu. Kasnije se razvijaju utrnulost i/ili slabost polovine lica sa iste strane kao rezultat oštećenja facijalnog nerva. Sa daljim rastom, tumori koji pritiskaju moždano stablo, mogu dovesti do disfunkcije i drugih kranijalnih živaca, čak i da ugroze vitalne funkcije. Kod progresivnijeg rasta, sa povećanjem intrakranijalnog pritiska mogu se javiti glavobolja, mučnina, povraćanje, a neretko i dvoslike i/ili ataksija sa nistagmusom. (5)

Unilateralni akustički neurinom čini 8% svih intrakranijalnih tumora; jedan od 100,000 ljudi godišnje dobije ovaj tumor. Simptomi se mogu javiti u bilo kom uzrastu, ali najčešće se viđaju između 30 i 60 god. Ovo oboljenje nije nasledno.

Rana detekcija ovog tumora je veoma teska zbog nedostatka simptoma i veoma oskudne simptomatologije. Upravo zbog toga se jednostrana senzineuralna naglupost i jednostrano zujanje, detaljnije ispituju. Auditivni evocirani potencijali (BERA test) mogu ukazati na postojanje patološkog procesa na putu slušnog živca. Međutim, definitivna dijagnoza se postavlja NMR glave sa kontrastom. (6,7)

U lečenju se koriste tri pristupa: hirurško odstranjivanje, zračenje i konzervativno praćenje. Izbor terapije zavisi

od veličine tumora, nalaza sluha i uzrasta pacijenta. Konzervativno lečenje se primenjuje kada tumor ne izaziva veći pritisak na okolne strukture (moždano stablo, okolne nerve, puteve likvora...) a praćenje ukazuje da je rast sporoprogresivan.

Ukoliko se primeni hirurški tretman, oporavak kod većine bolesnika posle hirurške resekcije tumora, je veoma dobar, ali u postoperativnom periodu zaostaje visok procenat oštećenja sluha uz prisustvo faciopareze i slabost mimične muskulature. (8,9) Aletnativa operaciji je zračna terapija koja se najčešće sprovodi pomoću aparata za zračenje različitog stepena preciznosti. Najpreciznije zračenje se postiže pomoću radiohirurških metoda Gama knife, MR Linac. Ciber knife.... Ovako preciznim zračenjem se može zaustaviti rast tumora ako nisu veći od 2,5 cm u prečniku i nisu blizu struktura mozga koje ne podnose zračenje. Kod švanoma malih dimenzija, metoda izbora je stereotaksično zračenje (npr. Gamma knife). (10,11)

Drugi način zračenja je CiberKnife radiosurgeri koji je zbog preciznosti sve popularniji.

## ZAKLJUČAK

Slučaj koji smo prikazali ukazuje na činjenicu da je komorbiditet česta pojava. Tako ponekad različiti klinički entiteti mogu imati sličnu kliničku ekspresiju, te su neophodne dopunske dijagnostičke procedure koje mogu dati parametre distinkcije. Najznačajnije podatke nam daju neuroimaging dijagnostičke tehnike (CT ili NMR). Tako i ovom, slučaju neuroimaging metode su doprinele dijagnostici švanoma vestibularisa koji je kasnije tertiran Gammma knife-om i doveo do saniranja, ranije prisutnih, tegoba.

## LITERATURA

1. Caplan L: Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. The Thomas Willis Lecture-2000. *Stroke* 2000;31:2011-2023.
2. Diferencijalna dijagnoza moždanog udara u prehospitalnim uslovima Kuljić-Obradović Dragana, Đoković Svetlana, Labudović Milan Specijalna Bolnica za vaskularne bolesti mozga 'Sveti Sava', Beograd 2006, vol. 6, br. 2-3, str. 66-69
3. Oyama H, Kito A, Maki H, Hattori K, Noda T, Wada K. Schwannoma originating from lower cranial nerves: report of 4 cases. *Nagoya J Med Sci.* 2012 Feb;74(1-2):199-206.
4. Lahoti BK, Kaushal M, Garge S, Aggarwal G. Extra vestibular schwannoma: a two year experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Oct;63(4):305-9. Epub 2011 Feb 23.
5. Kyoshima, K., Uehara, T., Koyama, J., Idomari, K., Yomo, S., (2003) Dumbell C2 shwannomas involving both sensory and motor rootlets: Report of two cases. *Neurosurgery* 53(2): 436-9; discussion 439-40
6. Schultheiss, R., Gullotta, G. (1993) Resection of relevant nerve roots in surgery of spinal neurinomas without persisting neurological deficit. *Acta Neurochir (Wien)*, 122(1-2): 91-6
7. B Machner, S Gottschalk, T Sander, C Helmchen, and H Rambold J. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007, 28(9):1633-1638 *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 July; 78(7): 772-774.
8. Rambold H, Boenki J, Stritzke G. et al Differential vestibular dysfunction in sudden unilateral hearing loss. *Neurology* 2005. 64:148-151. [PubMed]
9. Matejcik V. Bratisl Lek Listy CLINICAL STUDY. Our experience with surgical treatment of the schwannomas of peripheral nerves. 2002; 103 (12): 477 - 479.
10. Boari N, Bailo M, Gagliardi F, Franzin A, Gemma M, del Vecchio A, Bolognesi A, Picozzi P, Mortini P. Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannoma: clinical results at long-term follow-up in a series of 379 patients. *J Neurosurg.* 2014 Dec;121 Suppl:123-42. doi: 10.3171/2014.8.GKS141506.
11. Jung Min Lee, Do Hoon Kwon, Chang Jin Kim, Jeong Hoon Kim Treatment Outcome of Gamma Knife Radiosurgery of Vestibular Schwannomas with Cystic Component. *The Nerve* 2016; 2(1): 1-4. Published online: April 30, 2016 DOI: <https://doi.org/10.21129/nerve.2016.2.1.1>





# KRANIOCEREBRALNA POVREDA KOMPLIKOVANA BENIGNOM CISTOM SREDNJE LOBANJSKE JAME

## AUTORI

Mitrović Vekoslav<sup>1</sup>, Marić Radmil<sup>2</sup>, Marić Sanja<sup>2</sup>, Obrenović Miroslav<sup>2</sup>, Saratlić Vjeran<sup>1</sup>, Berisavac Ivo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet Foča, Republika Srpska, BiH

<sup>2</sup> Univerzitetska bolnica Foča, Republika Srpska, BiH

<sup>3</sup> Služba neurohirurgije, Kliničko Bolnički Centar Zemun, Beograd, Srbija

## SAŽETAK

Arahnoidne ciste su šupljine ispunjene likvorom, najčešće lokalizovane na podu srednje lobanjske jame. Klinički su obično asimptomatske a nekada mogu da se prezentuju sindromom povećanog intrakranijalnog pritiska i epileptičkim napadima. Prikazujemo pacijenta koji nakon lakše povrede glave u sobračajnom udesu razvija sindrom povišenog intrakranijalnog pritiska praćen epileptičkim napadom. Na osnovu kliničkog toka i dijagnostičke obrade želimo skrenuti pažnju lekarima koji su u situaciji da pregledaju ove pacijente da naizgled laka povreda glave može biti komplikovana i po život opasna premorbidnim intrakranijalnim stanjem povređenog.

**Ključna reč:** povreda glave, glavobolja, arahnoidna cista

## ENGLISH

### CRANIOCEREBRAL INJURY COMPLICATED BY BENIGN CYST OF THE MIDDLE CRANIAL FOSSA

Mitrović Vekoslav<sup>1</sup>, Marić Radmil<sup>2</sup>, Marić Sanja<sup>2</sup>, Obrenović Miroslav<sup>2</sup>, Saratlić Vjeran<sup>1</sup>, Berisavac Ivo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> University of East Sarajevo, Faculty of Medicine Foča, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup> University Hospital Foča, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>3</sup> Department of Neurosurgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

Arachnoid cysts are cavities filled with liquor, usually localized on the floor of the middle cranial fossa. Clinically, they are usually asymptomatic and can sometimes be presented with increased intracranial pressure syndrome and epileptic seizures. We present a patient who, after a slight head injury in an accident develops an increased intracranial pressure syndrome followed by an epileptic seizure. Based on the clinical course and diagnostic processing, we want to draw attention to doctors who are in a position to inspect these patients that apparently slight head injuries can be complicated and dangerous for the lives of the pre-morbid intracranial condition of the injured.

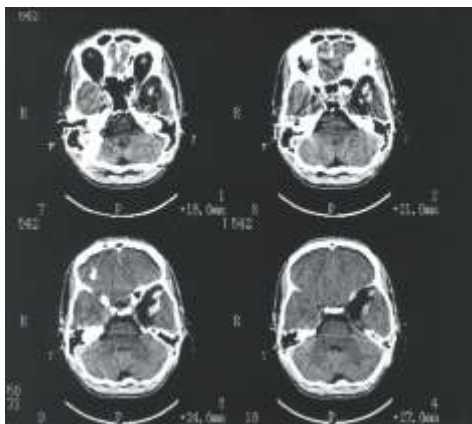
**Key word:** head injury, headache, arachnoid cyst

## UVOD

Arahnoidne ciste su šupljine ispunjene likvorom, koje nisu povezane sa moždanim komorama, nego samo sa arahnoidom. Radi se o urođenim, tzv. razvojnim anomalijama, mada se mogu javiti i kasnije u životu, kao posledica meningitisa, tumora, krvarenja, ili nekih hirurških intervencija. Najčešće se nalaze u srednjoj lobanjskoj jami (50-60%), i češće kod osoba muškog pola [1]. Zahvaljujući savremenim neuroradiološkim tehnikama, kompjuterizovanom tomografijom (CT) i magnetnom rezonancom (MRI), moguće ih je tačno intrakranijalno lokalizovati i pouzdano identifikovati [2]. Najčešće se klinički manifestuju glavoboljom. Kod temporalnih cisti čest je razvoj epilepsije. Retko može doći do krvarenja unutar arahnoidne ciste i tada obično nastupa naglo neurološko pogoršanje. Cilj rada je prikaz pacijenta koji nakon lakše povrede glave ističe da se simptomatologija sadašnje glavobolje nastavlja prema prethodnom obliku samo u jačem intenzitetu i dužem trajanju, te na taj način istakne neophodnost kliničke opservacije i adekvatne dijagnostičke obrade.

## PRIKAZ SLUČAJA

Muškarac M. L., star 20 godina, primljen u Odeljenje hirurģije, KBC u Foči, radi opservacije akutne povrede glave zadobijne u saobraćajnom udesu u kojoj je učestvovao kao suvozač. Pri prijemu delimično rekonstruiše okolnosti povrede i žali se na glavobolju manjeg intenziteta u levoj polovini glave u vidu pritiska i stezanja, bez pridruženih simptoma u smislu mučnine i povraćanja. Nerado prihvata hospitalizaciju jer navodi da glavobolju ovakvog kvaliteta ima unazad više godina. Inspekcijom manja lacerokontuzna povreda parijetalne regije sa leve strane. Glazgov koma skor (GCS) odgovara zbiru od 15 poena. Vitalni parametri, neurološki i opšti pregled u granicama normalnog. U periodu opservacije dolazi do pogoršanja glavobolje u smislu najjačeg bola iza levog oka, supraorbitalno i levo temporalno, praćen mučninom i povraćanjem. Ubrzo nakon toga slede automatizmi oro-mandibularne muskulature sa desnostranim toničnim stezanjem ekstremiteta, konfuznost i dezorijentacija. Napad je prekinut intravenoznom aplikacijom bensedina. Kompjuterizovana tomografija mozga (CTM) ukazuje na arahnoidnu cistu srednje lobanjske jame sa leve strane, aproksimativne veličine 5cm x 6cm x 4cm (APxKKxLL), sa dodatno prisutnim znacima svežeg intracističnog i subduralnog krvarenja (Slika 1 i 2).

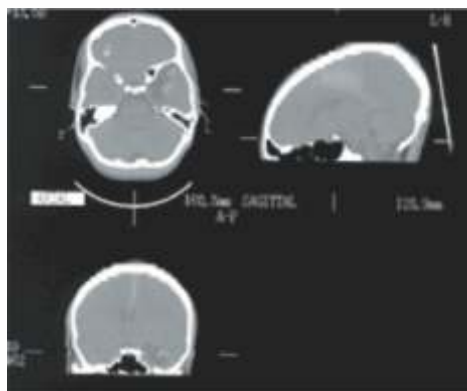


Slika 1. CT mozga, aksijalni preseki: prikazuje arahnoidnu cistu srednje lobanjske jame sa znacima intracističnog krvarenja.



Slika 2. CT mozga, koronalna rekonstrukcija: prikazuje kompresivan efekat na okolne strukture kao posledica same arahnoidne ciste, intracističnog i subduralnog krvarenja.

Pregledom koštanih struktura vidi se pneumatizacija levog klinoidnog procesusa - sinus dilatans (Slika 3).



Slika 3. CT mozga, multiplanarna rekonstrukcija: prikazuje pneumatizacija levog klinoidnog procesusa - sinus dilatans.

Na osnovu kliničke slike i kontrolnog nalaza CTM nije postavljena indikacija za operativno lečenje, već se nastavlja sa konzervativnom terapijom. Tokom višegodišnjeg praćenja nisu uočeni znaci povišenog intrakranijalnog pritiska, glavobolja i nisu ponovljeni epileptički napadi.

## DISKUSIJA

Arahnoidne ciste su šupljine ispunjene likvorom, najčešće lokalizovane na podu srednje lobanjske jame, u zadnjoj lobanjskoj jami, u supraselarnoj cisterni i u blizini verteksa. Tok je uglavnom stacioniran, a uvećanje sporadično. U kliničkom pogledu izazivaju minimalnu simptomatologiju ili su asimptomatske. Mogu biti praćane glavoboljom, epileptičkim napadima i psihomotornom retardacijom. U našem slučaju arahnoidna cista je lokalizovana u srednjoj lobanjskoj jami sa leve strane i po svojim karakteristikama, lokalizacija, remodeliranje okolnih koštanih struktura tj. istostrana pneumatizacija prednjeg klinoidnog procesusa - sinus dilatans sugerise endokranijalnoj promeni prisutnoj u dužem vremenskom periodu i po svojim karakteristikama odgovara primarnoj arahnoidnoj cisti (Slika 1).

Klinička činjenica koja potvrđuje radiološki nalaz je postojanje glavobolje unazad više godina. Konfrontirajući nalaz kompjuterizovane tomografije endokranijuma sa kliničkim pogoršanjem može se zaključiti da izražena bolnost

iza levog oka, supraorbitalno i levo temporalno je posledica kompresivnog efekta arahnoidne ciste i svežeg ekstrakerebralnog (subduralnog) krvarenja na ipsilateralni kavernozni sinus i okolne strukture (Slika 1 i 2). Epilepsije odnosno epileptički napadi su najčešća prezentacija arahnoidnom cistom (u više od 67% bolesnika). Oštećenja hipokampusa i parahipokampusa, kao posledica kompresije ili iritacije temporalnog režnja arahnoidnom cistom, uzrokuju različite tipove napada, i to parcijalne motorne, vegetativne, psihomotorne i sekundarno generalizovane napade, ponekad rezistentne na terapiju. Naš pacijent po prvi put u životu doživljava epileptički napad koji odgovara kompleksnom parcijalnom napadu. Razlog napada treba tražiti u izmenjenoj strukturi (dysgenesis) levog temporalnog režnja koji je verovatno vulnerabilniji na novonastalu patologiju kao posledica intracističnog i ekstrakacističnog krvarenja. Kod pacijenata kod kojih je usled dejstva arahnoidne ciste na moždani parenhim došlo do epilepsije, hiruško lečenje ciste neće dovesti do redukcije ili prestanka epileptičnih napada [3].

Mnogi autori navode mogućnost posttraumatskih komplikacija arahnoidne ciste kao krvarenje u cistu, razvoj sim-

ptoma povišenog intrakranijalnog pritiska i razvoj subduralnih hematoma, čak sklonost krvarenju u arahnoidnoj cisti nakon manjih trauma glave [4], što ide u prilog pristupanju operativnim zahvatima arahnoidne ciste čak i preventivno odnosno u svrhu profilakse intrakranijalnih krvarenja [5]. Suština operacije je da se cista otvori i drenira u neki prostor. Operativno ili endoskopom se može napraviti komunikacija sa subarahnoidalnim prostorom ili se vrši ugradnja cisto - peritonealnog šanta [6].

## ZAKLJUČAK

Imajući u vidu incidencu kraniocerebralnih povreda, stope mortaliteta, trajne posledice i činjenice da se veoma mali broj ovih povreda prima u hiruške ustanove (oko 1%) veoma je značajno skrenuti pažnju lekarima koji su u situaciji da pregledaju ove pacijente da naizgled laka povreda glave može biti komplikovana i po život opasna pre morbidnim intrakranijalnim stanjem povredjenog.

## LITERATURA

1. Al-Holou WN, Terman S, Kilburg C, Garton HJ, Muraszko KM, Maher CO. Prevalence and natural history of arachnoid cysts in adults. *J Neurosurg.* 2013;118:222-231.
2. Wojcik G. Intracranial arachnoid cysts in the clinical and radiological aspect. *Wiad Lek.* 2016; 69: 555 - 559.
3. Yalçın AD, Oncel C, Kaymaz A, et al. Evidence against association between arachnoid cysts and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2002;49:255-60.
4. Iaconetta G, Esposito M, Maiuri F, Cappabianca P. Arachnoid cyst with intracystic haemorrhage and subdural haematoma: case report and literature review. *Neurol Sci.* 2006;26:451-455.
5. Chen Y, Fang HJ, Li ZF, et al. Treatment of middle cranial fossa arachnoid cysts: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2016;92:480-490.
6. Wang C, Liu C, Xiong Y, et al. Surgical treatment of intracranial arachnoid cyst in adult patients. *Neurol. India.* 2013;61:60-64.



# RARE MALPOSITION OF CENTRAL VENOUS CATHETER

## AUTORI

Videnovic Nebojsa<sup>1</sup>, Stojicevic Bojan<sup>2</sup>, Zdravkovic Ranko<sup>3</sup>, Mladenovic Jovan<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care, Medical Faculty University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>2</sup> General Hospital of Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>3</sup> Department of Anesthesiology, Clinic for Cardiovascular Surgery, Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia

<sup>4</sup> Department of Surgery, Medical Faculty University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

## KORESPONDENT

Nebojša Videnović

Institut za anesteziologiju i intenzivno lečenje Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini  
Kosovska Mitrovica, Srbija  
vidneb@yahoo.com

## SUMMARY

**Introduction:** Although placement of the central venous catheter is a routine procedure carried out by anesthesiologists, it carries a certain risk of complications. One of the complications is malposition, or inadequate catheter position.

**Case report:** We present a case of the patient who was admitted to an intensive care unit due to head injury and blood vomiting. The central venous catheter was inserted through the right internal jugular vein. Due to haemodynamic instability and the need for fluid and blood infusion, a chest x-ray examination was not immediately performed to evaluate the position of the catheter. After the patient was stabilized, the test was performed and revealed that the tip of the catheter was not located in the superior vena cava but in the right subclavian vein.

**Conclusion:** This case has shown that the misplacement of the central venous catheter tip is not unusual. Once in the venous system, even when it is not located in the superior vena cava, it can be used for initial fluid replacement and drug administration, and after the patient is stabilized, the repositioning or placement of a new catheter should be considered.

**Key words:** internal jugular vein, subclavian vein, malposition, venous catheter

## SRPSKI

### RETKA MALPOZICIJA CENTRALNOG VENSKOG KATETERA

Videnović Nebojša<sup>1</sup>, Stojicević Bojan<sup>2</sup>, Zdravković Ranko<sup>3</sup>, Mladenović Jovan<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institut za anesteziologiju i intenzivno lečenje Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>2</sup> Opšta bolnica u Kosovskoj Mitrovici, Srbija

<sup>3</sup> Institut za anesteziologiju, Klinika za kardiovaskularnu hirurgiju, Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

<sup>4</sup> Institut za hirurgiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

### SAŽETAK

**Uvod:** Iako je plasiranje centralnog venskog katetera rutinska procedura koju izvode anesteziolozi, ono nosi određeni rizik od komplikacija. Jedna od komplikacija je malpozicija, odnosno neadekvatna pozicija katetera.

**Prikaz slučaja:** Predstavljamo slučaj pacijentkinje koja je primljena u jedinicu intenzivne nege zbog povrede glave i povraćanja sveže krvi. Plasiran joj je centralni venski kateter kroz desnu unutrašnju jugularnu venu. Zbog hemodinamske nestabilnosti i potrebe za ordiniranjem tečnosti i krvi, nije odmah urađen RTG snimak grudnog koša radi procene položaja katetera. Nakon stabilizacije pacijentkinje, urađen je RTG snimak koji je pokazao da se vrh katetera ne nalazi u gornjoj šupljoj veni već u desnoj veni subklaviji.

**Zaključak:** Ovaj slučaj je pokazao da vrh centralnog venskog katetera ne završi uvek u gornjoj šupljoj veni. Kada se nalazi u venskom sistemu, čak i kada nije u gornjoj šupljoj veni, može u urgentnim situacijama poslužiti za inicijalnu nadoknadu tečnosti i aplikovanje lekova, a po stabilizaciji pacijenta treba razmotriti repoziciju ili plasiranje novog katetera.

**Ključne reči:** unutrašnja jugularna vena, vena subclavia, malprezentacija, venski kateter

## INTRODUCTION

Central venous catheter (CVC) placement is a procedure that is almost without exception used in the pre-operative treatment of critically ill and patients in intensive care units (ICU). CVC can be placed centrally or peripherally, and the preferred sites for insertion are internal jugular vein (IJV) and subclavian vein (SV). CVC is widely used in administration of fluids, blood products, parenteral nutrition or drugs; placement of temporary pacemakers etc. Arguably, the role of CVC in central venous pressure (CVP) measurement is irreplaceable.

Although relatively safe, numerous complications occurring during CVC placement as well as maintenance have been reported. Complications are estimated to occur in 2-26% of cases.(1) Complications of insertion of CVCs include mechanical, infectious and thrombotic complications.(2) The most common complications are hematoma, infection, and pneumothorax.(3) Other complications are rare.

In order to reduce the incidence of complications, this procedure is usually carried out by well-trained physicians. However, complications are sometimes inevitable despite all precautionary measures. One of the complications not dependent on the performer's experience is malposition or inadequate CVC position.(4) Interestingly, although the use of ultrasound significantly increases the success rate of vein cannulation, it does not diminish the possibility of catheter tip malposition.(5)

We present a case report of a misplaced CVC from right internal jugular vein to right subclavian vein.

## CASE REPORT

A 79-year-old patient was admitted to the ICU due to blood vomiting and head injury. On admission, she was conscious and hemodynamically stable, breathing spontaneously and sufficiently. Diagnostic (CT of endocranium, chest radiograph and ultrasound of the abdomen) and laboratory tests were carried out. After the initial treatment and assessment of the patient's condition, there was no need for CVC placement. Intravenous cannula 16 G was inserted into peripheral vein. We placed chest electrodes for continuous monitoring of ECG, cuff for non-invasive blood pressure measurement (NIBP), pulse oximeter for measuring oxygen saturation, nasogastric tube and urinary catheter.

CT of endocranium showed haemorrhagic mass in the right nasal cavity and ethmoid sinus (Figure 1). The otorhinolaryngologist who performed anterior nasal packing was consulted. A few hours after the tamponade was done, the patient vomited blood, she was hemodynamically unstable and there was a drop in blood pressure. There was also a decrease in hemoglobin concentration. Due to the need for fluid and blood administration, as well as for hemodynamic status monitoring, CVC was placed.

Under sterile conditions (cap, mask and sterile gloves), the puncture site was disinfected with iodine solution and protected with sterile compress. We used Seldinger technique for internal jugular vein puncture (Figure 2). The vein was accessed on the first attempt. There was no resistance in advancement of the guidewire to the second marker (20 cm). Resistance was encountered at the second marker, the guidewire was withdrawn 1-2 cm and rotated to the right. Further advancement of the guidewire went smoothly, as

well as CVC placement. The triple lumen Brown catheter was placed. Dark venous blood was aspirated through all three lumens of the catheter. Due to the general condition of the patient and the need for fluid and blood administration, the radiological examination of the CVC position was not immediately done.



Figure 1.

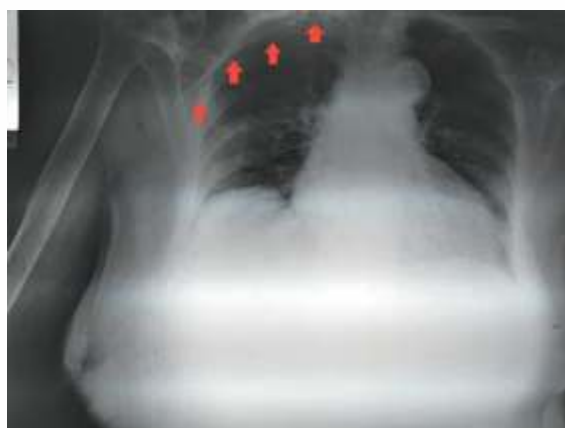


Figure 2.

After haemodynamic stabilization, a chest x-ray examination was performed showing that the CVC peak was not in the superior vein cava (SVC) but in the right SV (Figure 3). Considering that the patient's condition was improved and there was no need for vasoactive therapy, we felt that there was no need to place a new CVC.

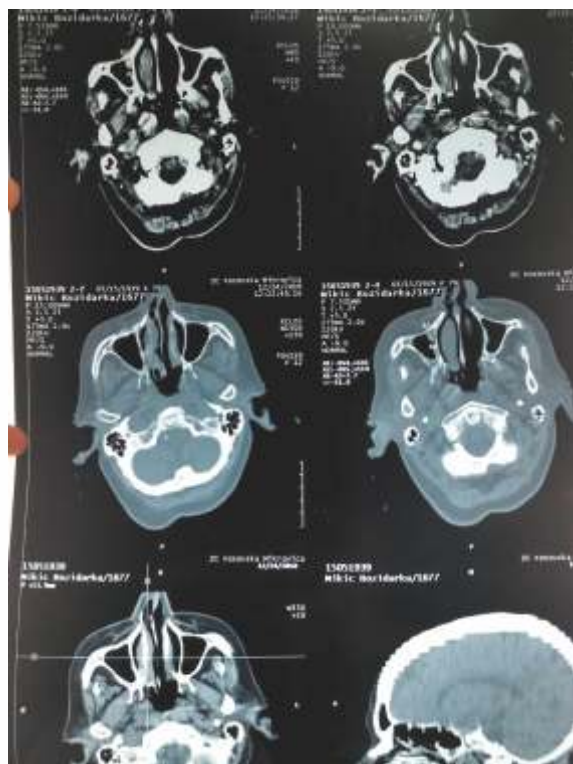


Figure 3.

After five days of treatment in the ICU, the patient was transferred to the department of surgery in a stable general condition.

## DISCUSSION

For accurate CVP measurement, the tip of the central venous catheter (CVC) should lie within the SVC, above its junction with the right atrium. Malposition CVC refers to a catheter whose tip does not lie in the 'ideal' position. The incorrect positioning leads not only to inaccurate CVP values but can also lead, depending on localization, to erosion of the vein wall, vein perforation, local venous thrombosis, catheter dysfunction, etc.(6)

Right-sided subclavian access carries a higher risk of malposition (9.1%), compared to IJV access (1.4%).(7) The incidence of malposition depends on the site of insertion and the used material, the type of material used, but not on the experience of the physician who inserted the catheter and innate and acquired anomalies of the blood vessels. Some of the innate factors are: persistent left SVC, SVC variations, dextrocardia, varicella of the IVC, variations of the azygos venous system.(8) Acquired factors are much more common causes of malposition and can be of internal or external origin. Venous thrombosis or stenosis are the most common internal causes. External causes are mainly tumor formations causing external pressure on the vein (lungs or breast tumors, lymphomas, thymomas, etc.) (9)

Internal jugular vein access has the advantage of direct access to the superior vena cava. Malposition can be of two types, intracaval and extracaval, according to the location of the catheter.(10) It is described in almost all possible anatomical locations: arterial system, mediastinum, pleura, pericardium, trachea, esophagus, subarachnoid space and other sites.(11,12)

It may occur during catheter placement or later as a result of spontaneous migration due to anatomical positioning or changes in pressure in the thoracic cavity. Therefore, routine chest x-ray examination is recommended for the evaluation of catheter position and recording of possible complications.(13) There are authors who do not recommend a routine radiographic testing due to the low incidence of malposition.(14)

We assume that the reason for malposition in our case was rotating the guidewire to the right when it met resistance at the second marker. At that point, the guidewire tip advancing through right brachiocephalic vein changed the direction and turned to the right subclavian vein. As venous blood was aspirated, we did not suspect the malposition. However, aspiration of blood after placement of the catheter does not guarantee correct catheter positioning.(13) Although the tip of the catheter was not in the SVC, it was still in the venous system, thus we used it to administer fluids and drugs and stabilize the patient.

## CONCLUSION

Placement of CVC carries a certain risk of complications even with experienced physicians. Although not common, catheter tip malposition is a known complication. This case has shown that once in the venous system, even when it is not located in the superior vena cava, the catheter tip can be used for initial fluid replacement and drug administration, and after the patient is stabilized, the repositioning or placement of a new catheter should be considered.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the collaboration of all elements of the Medical Faculty University of Pristina - Kosovska Mitrovica and General Hospital of Kosovska Mitrovica, Serbia.

## FUNDING

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

The authors declare having followed the protocols in use at their working center regarding patients' data publication.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare to have no conflict of interest directly or indirectly related to the manuscript contents.

## ETHICAL APPROVAL

The authors declare that the procedures were followed according to the regulations established by the Clinical Research and Ethics Committee and to the Helsinki Declaration of the World Medical Association.

---

## LITERATURE

---

1. Moeinipour AA, Amouzeshi A, Joudi M, Fathi M, Jahanbakhsh S, Hafez S, et al. A rare central venous catheter malposition: a case report. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2014;4(1):e16049. doi: 10.5812/aapm.16049.
2. Sakan S, Basić-Jukić N, Kes P, Stern-Padovan R, Perić M. Malposition of central venous dialysis catheter in the right internal mammary vein in uremic patient: case report. *Acta Clinica Croatica*. 2011;50(4):623-6. PMID: 22649898
3. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*. 2003; 348(12):1123-33. doi: 10.1056/NEJMra011883
4. Muhm M, Sunder-Plassmann G, Apsner R, Pernerstorfer T, Rajek A, Lassnigg A, et al. Malposition of central venous catheters. Incidence, management and preventive practices. *Wien Klin Wochenschr*. 1997;109:400-5. PMID: 9226858
5. Bertini P, Frediani M. Ultrasound guided supraclavicular central vein cannulation in adults: a technical report. *J Vasc Access*. 2013;14(1):89-93. doi: 10.5301/jva.5000088
6. Walshe C, Phelan D, Bourke J, Buggy D. Vascular erosion by central venous catheters used for total parenteral nutrition. *Intensive Care Med*. 2007;33(3):534-7. doi: 10.1007/s00134-006-0507-9
7. Pikwer A, Bååth L, Davidson B, Perstoft I, Akeson J. The incidence and risk of central venous catheter malpositioning: A prospective cohort study in 1619 patients. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36:30-7. doi: 10.1177/0310057X0803600106
8. Davies M, Guest PJ. Developmental abnormalities of the great vessels of the thorax and their embryological basis. *Br J Radiol*. 2003;76(907):491-502. doi: 10.1259/bjr/14043447
9. Granziera E, Scarpa M, Ciccarese A, Filip B, Cagol M, Manfredi V, et al. Totally implantable venous access devices: retrospective analysis of different insertion techniques and predictors of complications in 796 devices implanted in a single institution. *BMC Surg*. 2014;14:27.
10. Gibson F, Bodenham A. Misplaced central venous catheters: Applied anatomy and practical management. *Br J Anaesth*. 2013;110(3):333-46. doi: 10.1093/bja/aes497
11. Bodenham A. Reducing major procedural complications from central venous catheterisation. *Anaesthesia*. 2011;66:6-9. doi: 10.1111/j.1365-2044.2010.06583.x
12. Cook TM. Litigation related to central venous access by anaesthetists: an analysis of claims against the NHS in England 1995-2009. *Anaesthesia*. 2011;66:56-7. doi:10.1111/j.1365-2044.2010.06569.x
13. Ghatak T, Azim A, Baronia AK, Muzaffar SN. Malposition of central venous catheter in a small tributary of left brachiocephalic vein. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4:523-525. doi: 10.4103/0974-2700.86653
14. Fragou M, Gravvanis A, Dimitriou V, Papalois A, Kouraklis G, Karabinis A, et al. Real-time ultrasound-guided subclavian vein cannulation versus the landmark method in critical care patients: A prospective randomized study. *Crit Care Med*. 2011;39:1-6. doi: 10.1097/CCM.0b013e318218a1ae



# ULOGA IZABRANOG LEKARA U TRETMANU SIGNET RING CELL KARCINOMA ŽELUCA

## AUTORI

Knežević B. Snežana<sup>1</sup>, Gajović Z. Ivan<sup>2</sup>, Đurović Ljiljana<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dom zdravlja, Kraljevo, Srbija

<sup>2</sup> Specijalna hirurška bolnica "Sveti nikola" Ratina, Kraljevo, Srbija

## KORESPONDENT

Snežana Knežević

Dom zdravlja, Kraljevo  
Srbija

lesta59@yahoo.com

## SAŽETAK

**Uvod:** Karcinom želuca je drugi po smrtnosti i četvrti po učestalosti svih karcinoma u svetu. Poslednjih decenija raste broj obolelih od Signet ring cell tipa karcinoma. Nepoznate etiologije sa dokazanim faktorima rizika poput dimljene i slane hrane, pušenja, metaboličkog sindroma, zloupotrebe alkohola i infekcije *Helicobacter pylori*. Petogodišnje preživljavanje je 20%-40%.

**Prikaz bolesnika:** Pacijentkinja, 70 godina, dobrog opšteg zdravlja, javlja se lekaru u Primarnoj zdravstvenoj zaštiti jer par meseci oseća pojasni bol koji zrači u leđa. Probudi je bol pod grudima. Podrigivanje, kiselina, izgubila tri kilograma u težini. Nije pridavala značaj tegobama jer je ranije, usled teške osteoporoze, zadobila kompresivne frakture dva pršljena. Okultno krvarenje negativno. Laboratorija uredna. Palpatorno bolna osetljivost epigastrijuma, tumorske mase se ne palpiraju. Upućena odmah na ezofagogastroduodenoskopiju, dijagnoza: *Ulcus ventriculi, regio antralis*. Histopatološki nalaz: *Adenocarcinoma ventriculi, typus diffusum, Signet ring cell*. Kompjuterizovana tomografija pokazuje lokoregionalnu limfadenopatiju pa nadležni Konzilijum odlučuje o radikalnom hirurškom zahvatu i polihemoterapiji. Pacijentkinja je, uprkos sprovedenom lečenju, egzistirala dve godine nakon početka bolesti.

**Zaključak:** Na izabranom lekaru je velika odgovornost, zbog nespecifičnih simptoma bolesti, pri otkrivanju karcinoma želuca. Dobra procena pacijenata koje treba uputiti na ezofagogastroduodenoskopiju je bitna. Lekar treba da ima na umu, tokom lečenja, rane postoperativne komplikacije, Dumping sindrom, pojavi ventralne anastomoze, subokluzivnih smetnji, kalkulozi žučne kese, da edukuje pacijenta o ishrani, vitaminima, prati vitamin B12 i gvožđe jer su pacijenti skloni hipovitaminozi i pernicioznoj anemiji. Psihološka podrška pacijentu i njihovim porodica je takođe vrlo značajna, kroz korektan odnos lekar-pacijent.

**Ključne reči:** inflamacija, atrofija, displazija, karcinom.

## ENGLISH

### ROLE OF GENERAL PRACTICE DOCTOR IN THE TREATMENT OF SIGNET RING CELL CARCINOMA

Knežević B. Snežana<sup>1</sup>, Gajović Z. Ivan<sup>2</sup>, Đurović Ljiljana<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Health centre, Kraljevo, Serbia

<sup>2</sup> Hospital for special surgery "St Nikola" Ratina, Kraljevo

### SUMMARY

**Introduction:** Stomach cancer is the second in mortality and the fourth most frequent of all cancers in the world. In the recent decades, the number of patients with Signet ring cell carcinoma type has been growing. Unknown etiology with proven risk factors such as smoked and salted foods, smoking, metabolic syndrome, alcohol abuse and *Helicobacter pylori* infection. Five-year span survival is 20%-40%.

**Case outline:** Patient, 70 years old, in good health, came to the GP, because of pain she had been feeling in the lower back area for a couple of months. Sometimes she wakes up because of the pain below the chest. Belch, acid, lost three kilograms. Didn't pay any attention to the problem because earlier, due to severe osteoporosis, she had obtained a compression fracture of two vertebrae. Occult bleeding negative. Laboratory normal. Tenderness on palpation of epigastrium, the tumor mass is not palpable. Addressed immediate to esophagogastroduodenoscopy. Diagnosis: *Ulcer ventriculi, region antrum*. Histopathological findings: *Gastric Adenocarcinoma, diffuse type, Signet ring cell*. Computed tomography showed locoregional lymphadenopathy so responsible Consilium decided radical surgery and chemotherapy. Despite being treated, the patient pass away two years after the onset of the illness.

**Conclusion:** Primary health care workers have a big responsibility, because of nonspecific symptoms, in detection of gastric cancer. Good evaluation of patients who should be referred for esophagogastroduodenoscopy is essential. The doctor should keep in mind in the further course of treatment early postoperative complications, Dumping syndrome, appears ventral anastomosis, subocclusive disorders, gallbladders calculus formation, educate patients about nutrition, vitamins, monitor vitamin B12 and iron because patients are prone to vitamin deficiency and pernicious anemia. Psychological support for patients and their families is also very significant, through a concrete doctor-patient relationship.

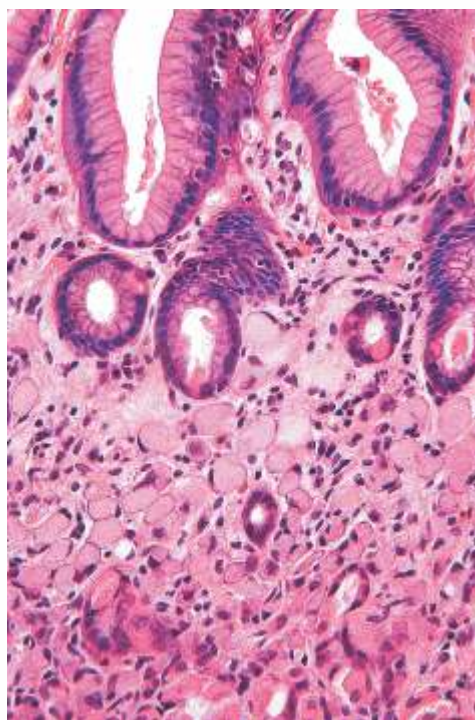
**Key words:** inflammation, atrophy, dysplasia, cancer.

## UVOD

Karcinom želuca je drugi po smrtnosti i četvrti po učestalosti svih karcinoma [1]. Više od 75% obolelih je starije od 50 godina (najčešće između 60 i 80 godina), 2 puta češće kod muškaraca [2]. Signet ring cell karcinom (SRCC) je, nasuprot tome, češći kod žena i javlja se u mlađoj životnoj dobi (55 do 61) [2]. Iako, ukupna učestalost svih karcinoma želuca poslednjih decenija pada, zabrinjava porast učestalosti karcinoma smeštenog u gornjim delovima želuca, naročito kod bolesnika mlađih od 40 godina kao i porast SRCC histološkog tipa [3,4]. Signet ring cell karcinom sada čini oko 10% karcinoma želuca i definiše se prisustvom više 50% takvih ćelija u histopatološkom uzorku. Dijagnoza se relativno kasno postavlja zbog nespecifičnih simptoma bolesti pa je dugogodišnje preživljavanje loše, osim kod bolesnika s lokalizovanom fazom bolesti (stadijumi 0 i I).

## PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja, stara 70 godina, inače dobrog opšteg zdravlja, javlja se 2015. god svom lekaru u Primarnoj zdravstvenoj zaštiti, jer poslednjih par meseci oseća pojasni bol koji zrači u leđa. Objašnjava tu nelagodnost kao bolove u leđima koji se šire ka želucu i lociraju pod grudima. Muči je podrigivanje, kiselina, izgubila par meseci pre toga oko tri kilograma u težini, više ne gubi. Stolica uredne, nema primesa krvi i sluzi, ima pojačane gasove. Bol pod grudima je probudi noću. Uglavnom ima apetita i ne navodi specifičnu odbojnost prema nekoj hrani. Dugogodišnji je pušač. Nakon podizanja tereta prethodne godine postavljena dijagnoza frakture dva kičmena pršljena, dvanaestog torakalnog i prvog lumbalnog. Lečena ortopedski i rehabilitacionim tretmanima. Tada je utvrđena osteoporoza na lumbosakralnoj kičmi (T skor -3). Na terapiji bisfosfonatima, kalcijumskim preparatima i vitaminom D. Sve tegobe koje je imala je pripisivala skorašnjoj povredi kičmenog stuba i lekovima koje koristi, tako da nije žurila sa obraćanjem lekaru. Uzimala na svoju ruku inhibitore protonske pumpe koji joj nisu olakšali tegobe. Objektivnim pregledom utvrđena bolna osetljivost epigastrijuma. Preventivni pregled na okultno krvarenje u stolici (FOK) urađen je 2016. god i bio je negativan. Osnovne laboratorijske analize u fiziološkim granicama. Predložena odmah konsultacija gastroenterologa. Ezofagogastroduodenoskopski izveštaj glasi: prepilorično, sa propagacijom na angulus velika ulkusna niša bedemastih ivica, na dnu prekrivena fibrinom, prečnika 3 cm. Uzeto više isečaka biopsijom. Radna dijagnoza, do pristizanja PH nalaza: Ulcus ventriculi, regio antralis, pars prepylorica et angularis. PH nalaz: Adenocarcinoma ventriculi, typus diffusum (Lauren), HG3 gradus, slabo kohezivni tip, Signet ring cell type, HER2 negativan. Angiolimfatična invazija nije prisutna. Helicobacter pylori negativan. Intestinalna invazija prisutna, inkompletnog tipa. Ostala patologija: hronični abakterijski atrofični gastritis sa metaplazijom.



Slika 1. Signet ring cell želuca (H&E)  
Figure 1. Stomach signet ring cell (H&E)

Kompjuterizovana tomografija (CT) toraksa: hiperinflacija pluća i stare kompresivne frakture Th12 i L1. CT abdomena: u projekciji antropilorične regije maligna ulkusna niša submukozno, ne probija mišićni sloj i ne angažuje serozu. Lokoregionalno limfadenopatija, najveća 26x17mm. Stadijum T2 N2 M0, odnosno IIIa. Ostali nalaz uredan.

Pacijentkinja predstavljena Konzilijumu za digestivnu hirurgiju i operativno lečena u tercijernoj zdravstvenoj ustanovi, totalnom gastrektomijom, D2 limfadenektomijom i omentektomijom. Primila osam serija polihemoterapijskog protokola (fluorouracil, doksorubicin, mitomicin). U postoperativnom praćenju je bila dve godine nakon otkrivanja karcinoma, sa pogoršanjem bolesti uprkos svoj primenjenoj terapiji, kada je egzistirala.

## DISKUSIJA

Uzrok nastanka karcinoma želuca je nepoznat, ali se zna da određena vrsta hrane doprinosi njegovom razvoju. Najčešće se pominju dimljena i zasoljena hrana (meso i riba) uz nedovoljno konzumiranje voća i povrća kao i konzervansi iz hrane poput nitrata i nitrita, zatim alkohol i pušenje, gojaznost, infekcija Epstein-Barr virusom, krvna grupa A, samički način života, nizak ekonomski status [3,5,6,7,8]. Dodatni faktori su bolesti poput atrofičnog gastritisa i perniciozne anemije, ulkus i polipi želuca, Ménétrierova bolest, Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) limfomi i prethodni

hirurški zahvati na želucu [8]. Dobro poznata u literaturi je "inflamacija-atrofija-displazija-karcinom sekvenca" kao put razvoja ove bolesti. *Helicobacter pylori* je proglašena za kancerogenu bakteriju za neke oblike tumora želuca [8]. U oko 10 % pacijenata, nasledni difuzni karcinom želuca značajno povećava rizik oboljevanja, a posledica je dominantne germinativne mutacije E-caderin/CDH1 gena. Gubitak normalne ekspresije E-caderina na ćelijskoj membrani dovodi i do lobularnog karcinoma dojke [8,9,10,11]. Naša pacijentkinja je pušač i ima atrofični gastritis kao dodatne faktore rizika. Adenokarcinomi su zastupljeni sa 95 % u patologiji malignih tumora želuca, znatno ređi su lokalizovani limfom želuca, gastrointestinalni stromalni tumori i MALT limfomi [8]. Prema histološkoj podeli po Laurenau razlikuju se dva tipa karcinoma želuca: intestinalni i difuzni [8]. Intestinalnom tipu karcinoma želuca prethode dugotrajne histološke promene, a po pravilu se pojavljuje na maloj krivini i antrumu želuca [8]. Difuzni tip nije vezan za postojanje premalignih ćelija, javlja se na celom želucu i ima lošiju prognozu. Najčešći je intestinalni tip (54%), zatim mešani (32%) i difuzni (14 %) [8,9]. Početni simptomi karcinoma želuca su nespecifični i slabo izraženi, pacijenti najčešće prijavljuju nelagodnost i punoću u gornjem delu abdomena, pogotovo nakon jela, ponekad bol, podrigivanje i gorušicu, što je i opisana pacijentkinja osećala. Može se javiti gubitak apetita, gađenje prema hrani (pogotovo prema mesu) i mučnine, što smo i dobili kao anamnestički podatak. Kod dve trećine bolesnika javlja se anemija kao posledica okultnog ili manifestnog krvarenja karcinomske lezije. U našem slučaju anemije nema. U uznapredovaloj bolesti pojavljuje se bol u gornjem delu trbuha, gubitak telesne težine, mučnina i povraćanje ako je karcinom smešten u antrumu, a disfagija ako je smešten u predelu kardije, ascites, žutica zbog bilijarne opstrukcije i bol u kostima [5].

Fizikalni nalaz može biti uredan ili ograničen na pojavu okultne krvi u stolici. Negativan FOK iz opisanog slučaja ukazuje na povremena krvarenja iz maligne ulkusne niše koja ne moraju biti otkrivena ovim testom. U kasnijem toku bolesti patološki nalazi mogu biti masa u epigastriju, uvećani limfni nodusi u umbilikalnoj, levoj supraklavikularnoj ili levoj aksilarnoj regiji, hepatomegalija, ovarijumska ili rektalna masa [5]. Zbog nespecifične kliničke slike i simptomatologije rano prepoznavanje karcinoma želuca predstavlja dijagnostički izazov. Kada postoji sumnja na karcinom želuca potreban je ezofagogastroduodenoskopski pregled. U određenim slučajevima ako se uradi biopsija, koja je ograničena samo na sluznicu, može se prevideti tumorsko tkivo u podsluznici [8]. Obzirom da su simptomi nespecifični, često predstavlja problem trijaža pacijenata u Primarnoj zdravstvenoj zaštiti i procena koga treba uputiti na taj pregled. Prema National Institute for Health and Care Excellence (NICE) smernicama potrebno je hitno uputiti gastroenterologu svakog bolesnika starijeg od 55 godina koji ima anemiju u krvnoj slici, otok u području epigastrija, dispepsiju, bol i refluks, kao i bolesnika bilo koje starosti, ako ima probleme s gutanjem [11]. Na ezofagogastroduodenoskopiju, ne mora urgentno, uputiti sve starije od 55 godina sa dispepsijom koja se ne smanjuje primenom inhibitora protonske pumpe ili sa bolom u gornjem delu abdomena uz anemiju kao i one sa povećanim brojem trombocita uz jedan od sledećih simptoma: mučnina, povraćanje, gubitak telesne težine, refluks, dispepsija ili bol u gornjem delu abdomena [12].

Bolesnicima kod kojih je otkriven karcinom želuca, potrebno je uraditi kompjuterizovanu tomografiju grudnog koša i abdomena radi određivanja proširenosti tumora. Rezul-

tati tih vizualizacionih metoda utiču na izbor terapije i prognozu bolesti. Laboratorijske pretrage, CEA, elektroliti i testovi jetrene funkcije se prate [13]. Najznačajniji faktori za prognozu bolesti su veličina promene, dubina invazije karcinoma, prodor u submukozu i prisustvo metastaza [8,14]. Kod tumora ograničenih na mukozu ili submukozu, petogodišnje preživljavanje je 80% [8]. Za tumore koji zahvataju lokalne limfne čvorove, preživljavanje je 20%-40% [8]. SRCC ima lošiju prognozu jer se otkriva u uznapredovalim fazama i ima agresivniju formu [15].

U tretmanu SRCC može se sprovesti resekcija dela želuca ili njegovo potpuno odstranjivanje (endoskopski ili hirurški), hemoterapija, radioterapija ili kombinacija navedenog, izbor terapije zavisi od stadijuma bolesti i stanja bolesnika. U zapadnim zemljama se ne preporučuje endoskopska metoda operacije ranog Signet ring cell karcinoma, bez obzira na dubinu promene, dok u Aziji promenu manju od 2 cm koja nije ulcerisana i ne prodire u submukozu rešavaju na taj način [16]. Kod stadijuma 0 i I dovoljno je hirurško lečenje, dok se kod stadijuma II i III preporučuje i hemoterapija jer smanjuje mogućnost recidiva karcinoma [17]. Gastrektomija i modifikovana D2 limfadenektomija sa uklanjanjem bar 15 limfnih nodusa je metoda izbora [18]. Neoperabilni bolesnici se leče polihemoterapijskim protokolima (5-fluorouracil, mitomicin C, adriamicin, cisplatin, leukovorin, doksorubicin ili folna kiselina u različitim kombinacijama) koji mogu dovesti do privremenog odgovora, ali slabog učinka u pogledu petogodišnjeg preživljavanja [15,19]. SRCC su po pravilu manje hemosenzitivni [18]. Zračenje takođe ima ograničeni učinak. Biološka terapija se testira u lečenju karcinoma želuca, cetuksimab, ramucirumab, trastuzumab i fosfolipaza D1 antitela obećavaju u rezultatima lečenja HER2 pozitivnih pacijenata sa karcinomom želuca [18,19,20].

Lekar opšte medicine izuzetno je važan u praćenju bolesnika obolelih od karcinoma želuca zbog pojave niza simptoma i mogućih komplikacija koje se javljaju nakon hirurškog zahvata kao i velike učestalosti ponovnog javljanja karcinoma na postoperativnom rezu. Kod svih bolesnika u neposrednom postoperativnom toku moguće su kardiološke, respiratorne, nefrološke i neurološke komplikacije, zatim komplikacije povezane sa samim hirurškim postupkom poput krvarenja, dehiscencije šava, pankreasne fistule, fistulizacije anastomoze, infekcije operativne rane i febrilnih stanja. Bolesnici kod kojih je primenjena i hemoterapija redovno se kontrolišu kod onkologa. Lekar opšte medicine treba da ima na umu mogućnost razvoja Dumping sindroma i da edukuje pacijenta o načinu ishrane, mogućnosti pojave ventralne anastomoze, subokluzivnim smetnji, kalkuloze žučne kese, prati vrednosti serumskog vitamina B12 jer su pacijenti skloni hipovitaminozi i pernicioznoj anemiji, resorpcija gvožđa otežana je, takođe. Psihološka podrška je vrlo bitna kod pacijenata obolelih od malignih bolesti. Tu dobar odnos lekar-pacijent, pun empatije kao i pružanje svih potrebnih informacija i podrška porodici obolelog dobijaju na svom punom značaju [5,8].

Prevenciju karcinoma želuca je teško sprovesti obzirom da nisu poznati svi etiološki faktori. Preporučuje se manje konzumiranja dimljene, slane hrane, uzdržavanje od alkohola i duvana i svakodnevno uzimanje namirnica koje sadrže antioksidanse [8,21]. Rezultati istraživanja su pokazali da vitamini C, A i B6 imaju protektivnu ulogu, redovna primena acetilsalicilne kiseline i eradikacija *Helicobacter pylori*, takođe [8,21,22,23]. Prevenciju čini borba za rano otkrivanje bolesti, jer je tada veća stopa preživljavanja. Lekar

opšte medicine kod svojih pacijenata utvrđuje one sa povećanim rizikom, prema smernicama dobre kliničke prakse (atrofični gastritis, perniciozna anemija, ulkusna bolest, po-

lip želuca, Ménétrierova bolest, Billroth II, *Helicobacter pylori*, pozitivna porodična anamneza na karcinoma želuca) i planira dijagnostičke procedure [5,8].

## LITERATURA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Kwon KJ, Shim KN, Song EM, Choi JY, Kim SE, Jung HK, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2014;17:43-53.
3. Ma SH, Jung W, Weiderpass E, Jang J, Hwang Y, Ahn C, et al. Impact of alcohol drinking on gastric cancer development according to *Helicobacter pylori* infection status. *Br J Cancer* 2015;113:1381-88.
4. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis Al. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3493-98.
5. Kranjčević K. Karcinom želuca u praksi liječnika obiteljske medicine. *Acta Med Croatica* 2015; 69:333-38.
6. Lin Y, Ness-Jensen E, Hveem K, Lagergren J, Lu Y. Metabolic syndrome and esophageal and gastric cancer. *Cancer Causes Control* 2015;26(12):1825-34.
7. Lagergren J, Andersson G, Talback M, Drefahl S, Bihagen E, Härkönen J, et al. Marital status, education, and income in relation to the risk of esophageal and gastric cancer by histological type and site. *Cancer* 2016;122(2):207-12.
8. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY, Cuadro MP, Franceschi S, Montgomery E, Tatematsu M, Hattori T. Gastric carcinoma In: WHO Classification of Tumors of the Digestive System Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds), WHO Classification of Tumours. IARC Press: Lyon, 2010.
9. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015;52:361-74.
10. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro Het al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015;1:23-32.
11. Rubin GP, Saunders CL, Abel GA, McPhail S, Lyratzopoulos G, Neal RD. Impact of investigations in general practice on timeliness of referral for patients subsequently diagnosed with cancer: analysis of national primary care audit data. *Br J Cancer* 2015;112(4):676-87.
12. Chiu PW, Teoh AY, To KF, Wong SK, Liu SY, Lam CC, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with gastrectomy for treatment of early gastric neoplasia: a retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2012;26:3584-91.
13. Heger U, Blank S, Wiecha C, Langer R, Weichert W, Lordick F, et al. Is preoperative chemotherapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell containing adenocarcinomas of the esophagogastric junction and stomach?. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1739-48.
14. Tong J, Sun Z, Wang Z, Zhao YH, Huang BJ, Li K, et al. Early gastric cancer with signet-ring cell histologic type: risk factors of lymph node metastasis and indications of endoscopic surgery. *Surgery* 2011;149(3):356-63.
15. Sun W, Han X, Wu S, Yang C. Endoscopic Resection Versus Surgical Resection for Early Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(43):e1649.
16. Messenger M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, Souadka A, Piessen G, Mariette C. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: a multicenter comparative study. *Ann Surg* 2011;254(5):684-93.
17. Ž.Maksimović. Hirurgija- udžbenik za studente. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Treće izmenjeno i dopunjeno izdanje. Beograd:CIBID;2013.
18. Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge *World J Gastroenterol* 2015; 21(40):11428-38.
19. Andrić Z, Randelović T, Kovčič V, Gutović J, Crevar S, Murtezani Z, et al. Procena efikasnosti i toksičnosti protokola cisplatin, 5-fluorouracil i leukovorin u odnosu na protokol 5-fluorouracil, doksorubicin i mitomicin C u lečenju lokalno odmaklog i metastatskog karcinoma želuca. *Srp Arh Celok Lek.* 2012;140(5-6):305-12.
20. Namikawa T, Munekage E, Munekage M, Maeda H, Yatabe T, Kitagawa H, et al. Evaluation of a trastuzumab-containing treatment regimen for patients with unresectable advanced or recurrent gastric cancer *mol clin oncol* 2016;5:74-78.
21. Abnet CC, Corley DA, Freedman ND, Kamangar F. Diet and upper gastrointestinal malignancies. *Gastroenterology* 2015;148:1234-43.
22. Nelson N. On Trial: Evidence From Using Aspirin to Prevent Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(9):djv265.
23. Wise J. Eradicating *H. pylori* seems to reduce incidence of gastric cancer, review shows. *BMJ* 2015;351:h3963.





## UPUTSTVO AUTORIMA

### OPŠTA UPUTSTVA

- Word
- latinica
- Times New Roman
- 12 pt
- sve margine 2,5 cm
- stranica A4
- levo poravnanje
- uvlačenje pasusa 10 mm
- literatura u tekstu u zagradama [...]

### PRVA STRANICA

- Naslov rada bez skraćénica
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova, mesto, država
- Kontakt-adresa, telefon, e-mail

### POSEBNA STRANICA

Kratak sadržaj (100-250 reči)

*Originalan rad:*

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

*Prikaz bolesnika:*

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

*Ostali tipovi radova:*

nema segmenata

### TEKST RADA

*Originalan rad (do 5.000 reči):*

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Diskusija
- Zaključak
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil)

*Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):*

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Diskusija
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil)

*Pregled literature, saopštenje, rad iz istorije medicine, rad za "Jezik medicine"*

(do 5.000 reči):

- Uvod
- Odgovarajući podnaslovi
- Zaključak
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil, pet autocitata)

### POSEBNA STRANICA

- Naslov rada na engleskom
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova na engleskom, mesto, država

### POSEBNA STRANICA

- Summary (100-250 words)
- *Original article:*
- Introduction
- Objective
- Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (3-6)

*Case report:*

- Introduction
- Case outline
- Conclusion
- Keywords (3-6)

Articles for other columns:

- nema segmenata

### PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1. (srpski)
- Table 1. (English)

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1. (srpski)
- Graph 1. (English)

Slike (original, skenirano)

- Slika 1. (srpski)
- Figure 1 (English)

Sheme (CorelDraw ili Adobe Illustrator)

- Shema 1. (srpski)
- Scheme 1. (English)

### OSTALO

- skraćénice u latinici podvući
- decimalni brojevi u srpskom tekstu sa zarezom, u engleskom i prilozima sa tačkom
- jedinice SI

**Opšta uputstva.** Tekst rada kucati u programu za obradu teksta *Word*, latinicom (*Serbian Latin* kodni raspored), sa dvostrukim proredom, isključivo fontom *Times New Roman* i veličinom slova 12 tačaka (12 pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči (hifenacije). Ne koristiti tabulatore i uzastopne prazne karaktere (spejsove) radi poravnanja teksta, već alatke za kontrolu poravnanja na lenjiru i *Toolbars*. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font *Symbol*. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama - npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Stranice numerisati redom u okviru donje margine, počev od naslovne strane.

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme za koje postoji odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr.  $^{99}\text{Tc}$ , IL-6, O<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, CD8).

Ukoliko je rad deo magistarske teze, odnosno doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba posebno naznačiti u napomeni na kraju teksta. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja.

Rukopis rada dostaviti odštampan jednostrano na beloj hartiji formata A4 u tri primerka. S obzirom na to da se rad kuca latinicom, a članak u časopisu štampa ćirilicom, važno je da se u jednom primerku rukopisa koji se predaje za štampu crvenom olovkom podvuku reči (frazе, nazivi, skraćenice itd.) koje će ostati u latinici (npr. jedinice mera, nazivi lekova, hemijske formule, skraćenice koje potiču od stranih izraza i slično).

**Klinička istraživanja.** Klinička istraživanja se definišu kao istraživanja koja se odnose na ispitanike obuhvaćene jednom zdravstvenom intervencijom ili više njih, radi ispitivanja uticaja na zdravstveni ishod. Registarski broj istraživanja treba da se navede u poslednjem redu Kratkog sadržaja.

**Etička saglasnost.** Rukopisi o humanim medicinskim istraživanjima ili istorijama bolesti pacijenata treba da sadrže izjavu u vidu pisanog pristanka ispitivanih osoba u skladu s Helsinškom deklaracijom, odobrenje lokalnog etičkog odbora da se istraživanje može izvesti i da je ono u skladu s pravnim standardima. Eksperimentalna istraživanja na humanom materijalu i ispitivanja vršena na životinjama treba da sadrže izjavu etičkog odbora institucije i treba da su u saglasnosti s lokalnim pravnim standardima.

**Izjava o sukobu interesa.** Uz rukopis se prilaže izjava svih autora kojom se izjašnjavaju o svakom mogućem interesu ili izjava da nemaju sukob interesa. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa videti na internet stranici Svetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (*World Association of Medical Editors - WAME*; <http://www.wame.org>) pod "Politika izjave o sukobu interesa".

**Autorstvo.** Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

**Naslovna strana.** Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu (redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora); na dnu stranice navesti



ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona, faksa i *e-mail* adresu autora zaduženog za korespondenciju.

**Kratak sadržaj.** Uz originalni rad, saopštenje, pregled literature, prikaz bolesnika, rad iz istorije medicine, rad za rubriku "Jezik medicine" i rad za praksu, na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originale radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika, Zaključak; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za ostale tipove radova kratak sadržaj nema posebnu strukturu.

**Ključne reči.** U Ključnim rečima ne treba da se ponavljaju reči iz naslova, a treba da budu relevantne ili opisne. Ispod kratkog sadržaja navesti ključne reči (od tri do šest). U izboru ključnih reči koristiti *Medical Subject Headings - MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

**Prevod na engleski jezik.** Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (*Summary*) sa ključnim rečima (*Keywords*), i to za radove u kojima je obavezan kratak sadržaj na srpskom jeziku, koji treba da ima 100-250 reči. Za originalne radove (*Original articles*) sažetak na engleskom treba da ima sledeću strukturu: *Introduction, Objective, Methods, Results, Conclusion*; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za prikaze bolesnika (*Case reports*) sažetak na engleskom treba da sadrži sledeće: *Introduction, Case outline, Conclusion*; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Prevesti nazive tabela, grafikona, slika, shema, celokupni srpski tekst u njima i legendu.

Treba se pridržavati jezičkog standarda *BritishEnglish*. Radovi koji se u celini dostave na engleskom jeziku imaju prioritet u objavljivanju.

**Struktura rada.** Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Pregled literature čine: Uvod, odgovarajući podnaslovi, Zaključak, Literatura. Autor preglednog rada mora da navede bar pet autocitata (reference u kojima je bio prvi autor ili koautor rada) radova publikovanih u časopisima sa recenzijom. Koautori, ukoliko ih ima, moraju da navedu bar jedan autocitat radova takođe publikovanih u časopisima sa recenzijom. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. Prikazi bolesnika ne smeju imati više od sedam autora.

**Skraćenice.** Koristiti samo kada je neophodno, i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

**Decimalni brojevi.** U tekstu rada na srpskom decimalne brojeve pisati sa zarezom, a u tekstu na engleskom, u tabelama, na grafikonima i drugim priložima, budući da se i u njima navodi i prevod na engleskom jeziku, decimalne brojeve pisati sa tačkom (npr. u tekstu će biti 12,5±3,8, a u tabeli 12.5±3.8). Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

**Jedinice mera.** Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar - *m*, kilogram - *kg*, litar - *l*) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa ( $^{\circ}C$ ), količinu supstance u molima (*mol*), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (*mm Hg*). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (*SI*).

**Obim rukopisa.** Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna

strana i sa etak na engleskom jeziku mora iznositi za originalni rad, saop tenje, rad iz istorije medicine i pregled literature do 5.000 reči, a za prikaz bolesnika, rad za praksu, edukativni članak i rad za "Jezik medicine" do 3.000 reči; radovi za ostale rubrike moraju imati do 1.500 reči.

Provera broja reči u dokumentu može se izvršiti u programu *Word* kroz podmeni *Tools-Word Count* ili *File-Properties-Statistics*.

**Tabele.** Svaka tabela treba da bude sama po sebi jasno razumljiva. Naslov treba otkucati iznad tabele, a objašnjenja ispod nje. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (*Table*). Tabele raditi isključivo u programu *Word*, kroz meni *Table-Insert-Table*, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu - pomoću opcija *Merge Cells* i *Split Cells* - spajati, odnosno deliti ćelije. U jednu tabelu, u okviru iste ćelije, uneti i tekst na srpskom i tekst na engleskom jeziku - nikako ne praviti dve tabele sa dva jezika! Kucati fontom *Times New Roman*, veličinom slova *12 pt*, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele na srpskom i engleskom jeziku. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka tabele za rad koji se predaje).

**Slike.** Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (*Figure*). Za svaku sliku dostaviti tri primerka ili tri seta u odvojenim kovertama. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji), na sjajnom (glatkom, a ne mat) papiru, po mogućstvu formata *9×13 cm* ili *10×15 cm*. Na poleđini svake slike staviti nalepnicu sa rednim brojem slike i strelicom koja označava gornji deo slike. Voditi računa da se fotografije ne oštete na bilo koji način. Slike snimljene digitalnim fotoaparatom dostaviti na *CD* i odštampane na papiru, vodeći računa o kvalitetu (oštrini) i veličini digitalnog zapisa. Rezolucija treba da bude *300dpi*, format slike *10×15 cm*, a format zapisa *.JPG* ili *.TIFF*. Ukoliko autori nisu u mogućnosti da dostave originalne fotografije, treba ih skenirati kao *Grayscaleu* rezoluciji *300 dpi* i u originalnoj veličini i snimiti na *CD*.

Slike se mogu objaviti u boji, ali dodatne troškove štampe snosi autor.

**Grafikoni.** Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u programu *Excel*, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafikone linkovati i u *Word-ov* dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (*Graph*). Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu *Times New Roman*, na srpskom i engleskom jeziku. Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona na srpskom i engleskom jeziku. Svaki grafikon odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

**Sheme (crteži).** Sheme raditi u programu *Corel Draw* ili *Adobe Illustrator* (programi za rad sa vektorima, krivama). Svi podaci na shemi kucaju se u fontu *Times New Roman*, na srpskom i engleskom jeziku (*Scheme, Drawing*), veličina slova *10 pt*. Korišćene skraćenice na shemi treba objasniti u legendi ispod sheme na srpskom i engleskom jeziku. Svaku shemu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

**Zahvalnica.** Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

**Literatura.** Spisak referenci je odgovornost autora. Citirani članci treba da budu lako pristupačni čitaocima časopisa. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Broj citiranih originalnih radova mora biti najmanje 80% od ukupnog broja referenci, odnosno broj citiranih knjiga, poglavlja u knjigama i preglednih članaka manji od 20%. Ukoliko se domaće monografske publikacije i članci mogu uvrstiti u reference, autori su dužni da ih citiraju. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte

starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (*in press*) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste *U.S. National Library of Medicine* i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet-stranici [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Prilikom navođenja literature veoma je važno pridržavati se pomenutog standarda, jer je to jedan od tri najbitinija faktora za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa. Pravilnim navođenjem literature *Praxis medica* bi dobio na kvalitetu i bolje bi se kotirao na listi svetskih naučnih časopisa.

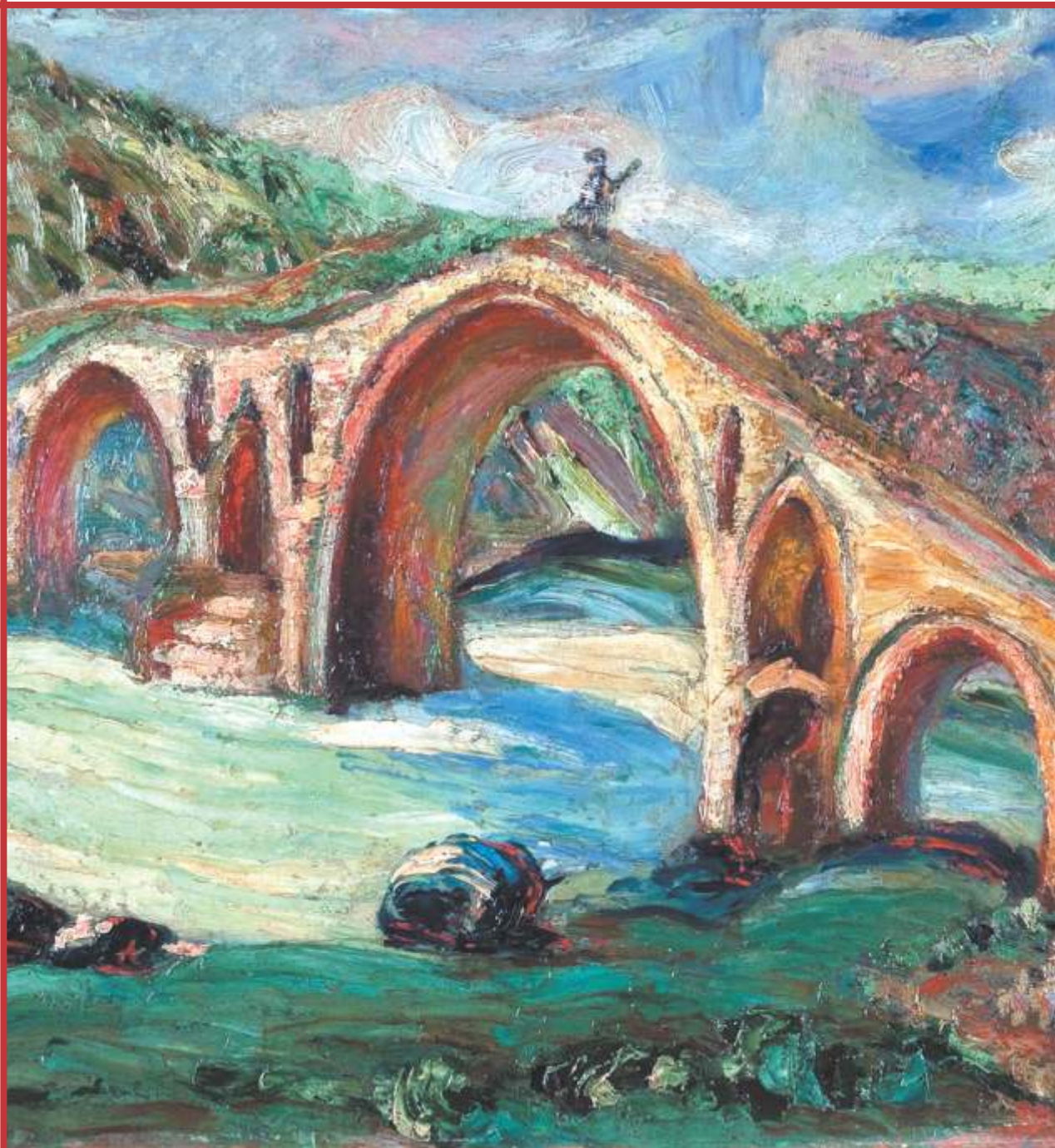
**Propratno pismo.** Uz rukopis obavezno priložiti:

- Odobrenje etičkog komiteta ustanove u kojoj je zapošljen autor rada,
- Odobrenje uprave ustanove u kojoj je zapošljen autor,
- Svojeručni potpisi autora i koautora, i izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

**Napomena.** Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pisanje rada za *Praxis medica* znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

e-mail: [praxismedica@med.pr.ac.rs](mailto:praxismedica@med.pr.ac.rs)

Internet adresa: <http://med.pr.ac.rs>



Vezirov most, *Nadežda Petrović*, 1913. godine

